

以秀丽线虫为模型探究 中药提取物对阿尔茨海默病的研究进展

裴雨晴¹, 徐纯钰¹, 邵歆迪¹, 朱煜洁¹, 周思玥¹, 郑执一¹, 成飞¹, 施萱¹, 陈章悦² 综述 李华玲^{1,3} 审校

(¹扬州大学医学院生物化学教研室,²扬州大学电气与能源动力工程学院,

³江苏省中西医结合老年病防治重点实验室,扬州 225001)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病。现已发现AD与遗传、心脑血管、tau蛋白过度磷酸化等多种致病因素有关,但仍未有明确的结论说明其发病机制。本文就秀丽线虫模型对AD病理机制的研究以及中药提取物对AD的治疗作用的研究进展进行综述,为深入研究中药提取物对AD的缓解作用提供依据。

关键词 阿尔茨海默病;常用模型;秀丽线虫转基因株系;中药提取物;研究进展

中图分类号 R285

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)04-0760-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.026

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的一种类型,是一种起病隐匿的进行性发展的神经退行性疾病^[1]。病理学特征是 β -淀粉样物质(amyloid- β , A β)在神经细胞外的沉积形成大量老年斑,以及过度磷酸化的tau蛋白在神经细胞内聚集形成神经原纤维缠结并伴有神经元的损伤^[2]。AD的病因复杂,经研究^[3]表明,该病可能与多种因素有关,如遗传因素、tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍等。目前,中国正面临人口老龄化问题,而AD的多发群体为老年人,因此,寻找有效治疗AD的方法具有十分重要的现实意义。研究^[4]表明中药的多种提取物对AD有一定的缓解作用,可以为研制治疗AD的药物提供新的思路。

1 AD常用模型

近年来,SD大鼠模型在AD研究中的应用日益广泛。通过基因编辑技术CRISPR-Cas9将人源化且携带人类家族突变的app基因敲入SD大鼠体内,构建出能较为全面地模拟人类AD病理特征的SD大鼠模型^[5]。但构建能够全面模拟人类AD病理特征的SD大鼠模型需要较长的时间,包括基因编辑、筛选、繁殖和验证等多个步骤。即使在相同的基因编辑条件下,不同SD大鼠之间也可能存在个体差异,这可能会影响实验结果的准确性和可靠性^[6]。

快速老化小鼠(senescence accelerate mouse, SAM)是由AKR/J系小鼠筛选近交培养而成,分9个亚系。其中SAMP8是一种广泛认可的衰老模型,表现出与AD相关的认知功能损害和神经系统退化的特征^[7]。但其生命周期短、价格偏高、涉及机制复杂,不适合长期研究,该模型出现的神经病理学改变不仅限于AD的表现,还可能涉及其他类型的神

2024-12-24 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81671056)

作者简介:裴雨晴,女,本科生;

李华玲,女,副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:hlli@

yzu.edu.cn

toxicity, hepatic toxicity and gastrointestinal toxicity. The occurrence of these adverse reactions not only poses a challenge for clinical treatment, but also correlates with treatment efficacy. In addition, the paper discusses biomarkers for predicting the risk of irAEs, such as gut microbiota, blood biomarkers, etc., with the aim of providing a potential risk assessment tool for the clinic.

Key words immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse reactions; non-small cell lung cancer; efficacy; predictive metrics

Fund programs National Natural Sciences Foundation of China (No. 81772499); The Special Program of Knowledge Innovation of Wuhan Science and Technology Bureau (No. 2023020201010174)

Corresponding author Liang Xinjun, E-mail: doctorlxj@163.com

经退行性疾病的特征,从而限制了其在 AD 研究中的特异性应用。

犬认知功能障碍是老年犬中常见的神经退行性疾病。患有认知功能障碍的狗的病理变化与患有 AD 的人类相似。犬类的自然衰老过程与人类相似,且其神经系统、组织病理学及行为学等方面与 AD 患者高度符合,这使得犬类成为研究衰老和 AD 等神经退行性疾病的理想模型^[8]。然而饲养老龄犬类需要较高的成本和专业的护理,且老龄犬类易发生各种疾病和并发症,这增加了实验的难度和复杂性。此外,其脑内难以形成 AD 神经元纤维缠结及 A β 沉积的典型病理特征,这限制了犬类模型在 AD 病理机制研究方面的应用。

2 秀丽线虫

在合适的生长条件下,秀丽线虫孵化后通过 4 个阶段(L1 - L4)发育至具有 959 个体细胞的成虫,平均寿命在 2 ~ 3 周之间,这有助于其生物学研究^[9]。它们的培养周期较短,培养成本较低,耐冷冻和复苏能力强,在实验室条件下易于培养。此外,它们通体透明,利于观察和检测活体中各种荧光蛋白的表达。

秀丽线虫神经系统结构简单,但其神经元与高等真核生物的神经元具有许多共同的功能特征,包括神经递质、受体和神经调节剂等方面^[10],且其明确映射的 302 个神经元网络有利于精确的神经元跟踪和分析^[11]。此外,秀丽线虫与哺乳动物共享许多保守的分子途径和细胞机制,这种高度遗传和功能保守性便于进行比较研究,为人类神经退行性疾病建模提供了巨大的潜力。目前,在衰老、肥胖、帕金森病、AD 等研究过程中,秀丽线虫是主要模式生物之一。

3 秀丽线虫的 AD 模型

在 AD 的研究中,秀丽线虫有一个最显著的特征:不会自然形成老年斑块和异常的 tau 聚集体。在秀丽线虫基因组中 apl-1 表达的 APL-1 蛋白是人 A β 前体样蛋白 1 和 2 (APLP1 和 APLP2) 的直系同源物,与 APP 的细胞内结构域具有 71% 的序列相似性,但完全缺乏 A β 结构域,在自然状态下也不会形成 A β ^[12]。在秀丽线虫中唯一的 tau 同源蛋白是由基因 pti-1 编码的,pti-1/tau 可以对秀丽线虫的寿命以及完整性进行调节。因此,秀丽线虫的 AD 建模主要集中在成熟人 A β 和 tau 的转基因表达上。虽然无法完全利用秀丽线虫模型对 AD 的病理进行模拟,但可以通过转基因模型进行进一步的研究。目前,国内外用于研究 AD 的转基因线虫模型有如下几种(表 1)。

3.1 A β 转基因线虫模型 A β 沉积可以通过氧化损伤等方式引起神经毒性,进而造成神经细胞的损伤。对线虫细胞膜进行观察可以发现线虫细胞膜出现了损伤。秀丽线虫基因组中虽然有 app 同源基因 apl-1,但由于 β 分泌酶的缺少,导致其无法产生 A β 。因此,转基因线虫 AD 模型主要通过转入人源 A β 基因,使其在特定神经元或体壁肌肉细胞中表达,主要表达 A β_{1-40} 或 A β_{1-42} 基因,在细胞外积累形成 A β 原纤维。目前,实验室常用的转基因线虫品系有 CL2006、CL4176、CL2355、CL2331 等。在 1955 年获得的 CL2006 品系转基因线虫,是第一个构建的表达 A β_{1-42} 基因的线虫模型。在该模型中 A β 被标记有分泌信号序列^[13],借助体壁肌肉特异性启动子 unc-54 在肌肉细胞中表达,导致线虫出现渐进性麻痹的症状。后续的研究^[14]表明,该品系转基因线虫实际上并不表达完整的 A β_{1-42} ,而是表达一种缺

表 1 常见的 AD 转基因线虫模型

Tab. 1 Common AD transgenic nematode models

Strain	Expressed protein	Promoter	Expression position	Phenotype
CL2006	A β_{1-42}	unc - 54	Muscle	Progressive paralysis
CL2331	A β_{3-42}	myo-3	Muscle	Visualization of A β depos-ition and autofluorescence
GMC101	A β_{1-42}	unc-54	Muscle	Rapid paralysis
CL4176	A β_{1-42}	myo-3	Muscle	Rapid paralysis
CL2355	A β_{1-42}	snb-1	Inducedneurons	Reduce the chemotaxis of 5-HT with high sensitivity
P301L	tau	mec-7	Neurone	Abnormal neurons, uncoor-dinated movement
V337M	tau	axe-3	Neurone	Abnormal neurons, uncoor-dinated movement
BR5270	tau	rab-3	Inducedneurons	Neuronal dysfunction

乏前两个 N 端氨基酸 $A\beta_{3-42}$ 的截短产物, $A\beta_{3-42}$ 也能聚集形成纤维结构。在随后的研究^[14]中, 又获得了 CL2331 品系的转基因线虫, 其特点是对温度敏感, 25 °C 下 $A\beta$ 表达迅速升高, 24 h 之后出现麻痹, 且在体壁肌肉细胞中有弥漫、聚集的与 $A\beta_{3-42}$ 结合的 GFP 表达, 使 $A\beta$ 在体内的动力学和聚集可视化, 便于观察, 但育雏规模小。此后, 一种称为 GMC101 的新品系被开发出来, 它在肌肉细胞中表达完整的 $A\beta_{1-42}$, 比表达 $A\beta_{3-42}$ 的线虫麻痹更快, 已被广泛用于研究 $A\beta$ 沉积^[15]。在进一步研究中, 又获得了 CL4176 品系转基因线虫, 该品系也表达 $A\beta_{1-42}$, 通过激活启动子 myo-3 进而使人源 $A\beta$ 基因在线虫肌肉细胞中发生异源表达, 形成 $A\beta$ 沉淀。CL4176 属于温度诱导型瘫痪线虫, 当线虫处于 25 °C, $A\beta$ 表达迅速升高, 24 h 之后出现麻痹, 实验周期较短^[16]。以上品系都是在线虫肌肉细胞中表达 $A\beta$, 具有一定的局限性, 无法直接观察到神经退行性变性。在不断的深入研究中, 获得了新的品系 CL2355。此品系是在泛神经元启动子 snb-1 诱导下, 在神经元中表达 $A\beta_{1-42}$ 。与肌肉中表达的线虫相比, 该品系线虫麻痹减弱, 趋化性敏感度下降, 影响线虫的联想记忆能力, 与 AD 症状更加相似。

3.2 tau 转基因模型 tau 蛋白的过度磷酸化会引起神经纤维缠结, 是 AD 的致病因素之一。通过实验研究成功地建立了 tau 转基因模型 P301L 和 V337M^[17]。P301L 是在触觉神经元细胞中表达人的野生型 tau 基因, V337M 则是表达人的突变型 tau 基因。经研究表明, 在这两个模型中 tau 过表达都会造成运动不协调。在进一步研究中, 成功建立了触觉神经细胞特异性过表达人 tau 蛋白的野生型和突变型的转基因模型。发现过表达 tau 蛋白野生型线虫中仅出现了轻微的触觉反应性下降。在过表达 tau 蛋白的突变型线虫出现了极为明显的触觉反应性下降, 并且突触神经元胞体和神经突起中均发现了 tau 蛋白沉积, 与 AD 患者具有相似的病理学特征。

3.3 $A\beta$ 和 tau 双转基因线虫模型 通过将 $A\beta_{1-42}$ 转基因线虫品系 CL2355 与 tau 转基因线虫品系 BR5270 进行遗传杂交, 获得双转基因线虫模型 UM001。此种线虫与单转基因线虫比较, 发现线虫的寿命明显缩短。在中枢神经系统中, 神经递质 5-羟色胺可对多种生理功能起到调节作用, 其含量和功能异常可能与多种神经系统疾病的发生有关。在双转基因线虫模型中发现, 其神经系统的功能减弱,

5-羟色胺能神经的功能受到 $A\beta_{1-42}$ 和 tau 的影响而造成损伤, 多巴胺能神经的功能也受到了 tau 的影响。对双转基因线虫进行基因测序, 发现有 8 个基因出现了与 AD 患者脑中基因表达变化相似的情况, 这说明了双转基因线虫模型与 AD 患者神经病变的特征更为相似^[18]。

4 中药提取物对秀丽线虫 AD 模型治疗作用的相关研究

根据研究^[19]表明, 多种中药提取物可以通过增加神经细胞自由基清除率、缓解过氧化氢诱导的氧化损伤、降低神经细胞内有害物质的水平等来预防和治疗神经退行性疾病。

目前, 以秀丽线虫作为模式生物对 AD 开展的研究已逐步深入, 人们发现一些中药提取物对秀丽线虫 AD 模型具有独特作用。在 Fu et al^[20]对于 AD 及相关疾病治疗潜力, 特别是利用传统中药中的天然产物来治疗 AD 的研究中指出, 传统中药中的某些成分, 可能在 AD 治疗中展现出新希望。

4.1 皂苷类 人参皂苷 (ginsenoside Rd, GS-Rd) 是人参提取物中的主要生物活性物质之一。通过对多个靶点和信号通路的研究^[21], 可以发现 GS-Rd 延长了 CL4176 线虫的寿命, 提高了对热应激的抵抗能力, 增加了氧化应激反应。RNA-seq 分析显示, 人参皂苷通过调控 DAF-16, SKN-1 等基因表达, 以及参与 MAPK 信号通路等多种 AD 相关通路实现其作用。此外, 在 CL4176 线虫中, GS-Rd 降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性。对转基因线虫的进一步研究表明, GS-Rd 有助于 DAF-16 基因从细胞质向细胞核的移动。综上所述, 人参皂苷通过靶向 MAPK 信号通路显著降低 $A\beta$ 聚集, 诱导 DAF-16 的核易位激活下游信号通路, 增加秀丽线虫对氧化应激的抵抗力, 以保护 $A\beta$ 诱导的毒性。

有研究^[22]表明, 用丝瓜风干果实的乙醇提取物 (luffa cylindrica, LCE) 处理秀丽线虫 AD 模型, 可抑制秀丽线虫 AD 模型中 $A\beta$ 和 tau 诱导的病理 (瘫痪、ROS 产生、神经毒性以及 $A\beta$ 和 tau 沉积)。LCE 的主要成分为皂苷, 且没有毒性, 可以促进秀丽线虫的健康。LCE 还可以激活自噬, 其诱导 mTOR 介导的自噬, 降低了 AD 相关蛋白的表达, 并减少了 PC-12 细胞的死亡, 发挥神经保护作用。

4.2 生物碱类 以 75% 的银柴胡乙醇提取物 (50 $\mu\text{g/ml}$) (radix stellariae extract, RSE) 为例^[23], 它可

以有效地降低 $A\beta$ 和 tau 蛋白的表达,并减轻它们引起的损伤,包括瘫痪、行为功能障碍、神经毒性和 ROS 积累。此外,它还能增强秀丽线虫的抗逆性。进一步的研究表明,RSE 可以通过调节 PI3K/AKT/mTOR 和 AMPK/mTOR 信号通路诱导自噬。在 $5 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L 的浓度范围内,二氯胺 B(一种 β -碳碱生物碱)是 RSE 的关键活性成分,其主要通过诱导体内和体外的自噬来减轻 AD 的病理和毒性。

研究^[24]表明石蒜属植物中的生物碱如加兰他敏、网球花定碱和合成衍生物对乙酰胆碱酯酶抑制活性显著,且能够减轻 AD 转基因线虫中的 $A\beta$ 毒性。在进一步研究中表明,其不仅能抑制 ace-1 和 ace-2 基因的表达,还能调节炎症和压力相关的基因。

4.3 糖类化合物 研究^[25]表明干燥地黄(dried rehmannia radix, DRR)和制备地黄(prepared rehmannia radix, PRR)中的低聚糖具有治疗 AD 的潜力。地黄中的低聚糖通过提高抗氧化活性、降低 ROS 水平、减少 $A\beta$ 聚集进而延缓瘫痪和延长寿命。 $A\beta$ 诱导的秀丽线虫麻痹是通过提高 DAF-16 和 hsp-16.2 的表达,降低 amy-1 的表达,降低 ROS 的表达来减轻的,这些机制可能相互作用,参与了 $A\beta$ 毒性的保护机制。此外,DAF-16 的核易位促进了 sod-3 和 hsp-16.2 的表达,也起到了神经保护作用。实验结果显示,PRR 中的低聚糖更有效,表明 DRR 和 PRR 的功能多样性可能与低聚糖含量的差异有关。

Tang et al^[26]研究了中药 3,6'-二香豆酰蔗糖(3,6'-disinapoyl sucrose, DISS)对 $A\beta_{1-42}$ 转基因线虫(CL2006)的影响。结果显示,DISS 显著延长了线虫的寿命,并增强了其繁殖能力,同时减缓了 $A\beta$ 聚集引起的运动瘫痪。DISS 显著降低了线虫体内的 ROS 和脂褐素的积累,显示出抗氧化特性。此外,其还增强了 sod-3 和 gst-4 抗氧化基因的表达,抑制了耗竭相关基因 daf-2,这一过程依赖于 DAF-16 通路的激活。DISS 通过抗氧化和调控 DAF-2/DAF-16 信号通路,减轻了 $A\beta$ 引发的毒性。

研究^[27]表明,海风藤具有显著的抗氧化和神经保护效果,其中的多糖成分被认为是主要活性成分,能够显著延长 AD 转基因秀丽线虫的寿命,减缓瘫痪速率,清除自由基,减少氧化损伤,并降低体内 $A\beta$ 含量。

4.4 黄酮类化合物 乌拉尔甘草地上茎叶中总黄酮(total flavonoids in aerial stems and leaves of glycyrrhiza uralensis fisch, GSF)可以抑制氧化应激,发挥神经保护作用^[28]。在秀丽线虫体内实验中,发现 GSF 对 N2 线虫的寿命和产卵量没有影响。然而,它以剂量依赖的方式延缓 CL4176 线虫的麻痹。同时,GSF 提高了经胡桃醌和过氧化氢处理后的 CL2006 线虫的存活率,提高了 SOD 和过氧化氢酶水平,降低了丙二醛水平。GSF 还分别促进了线虫 TJ356 和 LG333 中 DAF-16 和 SKN-1 的核易位。

黄芪总黄酮(total flavonoids of astragalus, TFA)在对于 AD 的治疗中具有多成分、多靶点、多信号通路的特点。研究^[29]表明,TFA 中华良姜素、异鼠李素等活性成分通过 AKT1、TNF、IL-6 等核心靶点与 PI3K-AKT、MAPK、AGE-RAGE、IL-17 等信号通路参与治疗 AD。利用转基因秀丽线虫模型进行初步药效验证,显示 TFA 可以提高线虫寿命、运动能力、抗热应激、抗氧化应激能力,并抑制瘫痪与 $A\beta$ 蛋白的聚集。

佩兰素和黄芩苷这两种黄酮类物质能够对 AD 起到缓解作用,其可以通过浓度依赖的方式延缓 $A\beta$ 的形成。有研究^[30]表明,黄芩苷具有抗炎、神经保护和金属螯合的特性。而最新的研究^[31]表明,黄芩苷可以阻止 $A\beta_{42}$ 组装成淀粉样原纤维,并延长 CL2355 线虫的寿命。CL4176 线虫被浓度不等的佩兰素处理后,可以延缓瘫痪进程,CL2331 线虫的前侧 $A\beta$ 沉积量相对减少。通过分子动力学模拟,这两种化合物均会引起 $A\beta_{42}$ 寡聚物构象的明显改变。

佩兰素和黄芩苷这两种黄酮类物质能够对 AD 起到缓解作用,其可以通过浓度依赖的方式延缓 $A\beta$ 的形成。有研究^[30]表明,黄芩苷具有抗炎、神经保护和金属螯合的特性。而最新的研究^[31]表明,黄芩苷可以阻止 $A\beta_{42}$ 组装成淀粉样原纤维,并延长 CL2355 线虫的寿命。CL4176 线虫被浓度不等的佩兰素处理后,可以延缓瘫痪进程,CL2331 线虫的前侧 $A\beta$ 沉积量相对减少。通过分子动力学模拟,这两种化合物均会引起 $A\beta_{42}$ 寡聚物构象的明显改变。

5 总结与展望

中药提取物通过不同的作用机制对许多神经退行性疾病有一定的缓解作用。在中国人口老龄化问题的背景下,研究中药提取物对 AD 的治疗作用具有很大的现实意义。但目前许多中药的研究都缺乏临床试验来考察其安全性和有效性,许多中药提取物的作用机制还尚不明确,有待更进一步的研究。

通过在秀丽线虫中引入不同的基因突变,研究基因与环境因素(如饮食、压力等)对 AD 发病的影响,将有助于理解 AD 的复杂病因,并为个性化治疗提供依据。此外,利用秀丽线虫作为高通量筛选平台,可以快速评估新化合物对 AD 的潜在治疗效果,加速新药的研发进程。尽管秀丽线虫模型在 AD 研究中具有诸多优势,但也存在一些不足之处。如线虫的生理特征与人类存在差异,可能导致其在药物反应和毒性评估方面的结果不完全适用。

秀丽线虫模型在 AD 的研究中具有重要的应用

价值,后续应继续深化对 AD 机制的理解,并结合其他动物模型和临床研究,为 AD 的治疗提供更为有效的策略。通过不断探索和创新,秀丽线虫模型有望为 AD 的治疗带来新的突破以及为神经退行性疾病提供预防新思路。

参考文献

- [1] Hou S J, Zhang S X, Li Y, et al. Rapamycin responds to Alzheimer's disease; a potential translational therapy[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 1629–39. doi:10.2147/CIA.S429440.
- [2] 柴晓盈, 任琪, 张剑平, 等. 锁阳提取物对阿尔茨海默病模型小鼠认知功能障碍的影响研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(5): 780–8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.05.006.
- [2] Chai X Y, Ren Q, Zhang J P, et al. Study on the effects of extracts from *Cynomorium songaricum* on cognitive dysfunction of Alzheimer's disease model mice[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(5): 780–8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.05.006.
- [3] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 211. doi:10.1038/s41392–024–01911–3.
- [4] Huang Q, Zhang C, Qu S, et al. Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in Alzheimer's disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 817213. doi:10.3389/fphar.2022.817213.
- [5] Pang K, Jiang R, Zhang W, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting A β and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments[J]. *Cell Res*, 2022, 32(2): 157–75. doi:10.1038/s41422–021–00582–x.
- [6] Du Q, Zhu X, Si J. *Angelica* polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(1): 1–10. doi:10.1177/1535370219894558.
- [7] Vela S, Sainz N, Moreno-Aliaga M J, et al. DHA selectively protects SAMP-8-associated cognitive deficits through inhibition of JNK[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1618–27. doi:10.1007/s12035–018–1185–7.
- [8] Chen Z Y, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: applications, evaluation, and perspectives[J]. *Zool Res*, 2022, 43(6): 1026–40. doi:10.24272/j.issn.2095–8137.2022.289.
- [9] Zhang S, Li F, Zhou T, et al. *Caenorhabditis elegans* as a useful model for studying aging mutations[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 554994. doi:10.3389/fendo.2020.554994.
- [10] Roussos A, Kitopoulou K, Borbolis F, et al. *Caenorhabditis elegans* as a model system to study human neurodegenerative disorders[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 478. doi:10.3390/biom13030478.
- [11] Wu Y, Chen Y, Yu X, et al. Towards understanding neurodegenerative diseases: insights from *Caenorhabditis elegans*[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 443. doi:10.3390/ijms25010443.
- [12] Alvarez J, Alvarez-Illera P, Santo-Domingo J, et al. Modeling Alzheimer's disease in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 288. doi:10.3390/biomedicines10020288.
- [13] Fang E F, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401–12. doi:10.1038/s41593–018–0332–9.
- [14] 张艳丽, 王聪, 朱雷蕾, 等. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. *河南中医*, 2019, 39(9): 1450–4. doi:10.16367/j.issn.1003–5028.2019.09.0358.
- [14] Zhang Y L, Wang C, Zhu L L, et al. Research progress in pharmacological action of baicalin[J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2019, 39(9): 1450–4. doi:10.16367/j.issn.1003–5028.2019.09.0358.
- [15] Guo M, Zhu F, Qiu W, et al. High-throughput screening for amyloid- β binding natural small-molecules based on the combinational use of biolayer interferometry and UHPLC-DAD-Q/TOF-MS/MS[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1723–39. doi:10.1016/j.apsb.2021.08.030.
- [16] Wang E, Wang N, Zou Y, et al. Black mulberry (*Morus nigra*) fruit extract alleviated AD-Like symptoms induced by toxic A β protein in transgenic *Caenorhabditis elegans* via insulin DAF-16 signaling pathway[J]. *Food Res Int*, 2022, 160: 111696. doi:10.1016/j.foodres.2022.111696.
- [17] Kraemer B C, Zhang B, Leverenz J B, et al. Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(17): 9980–5. doi:10.1073/pnas.1533448100.
- [18] Wang C, Saar V, Leung K L, et al. Human amyloid β peptide and tau co-expression impairs behavior and causes specific gene expression changes in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt A): 88–101. doi:10.1016/j.nbd.2017.10.003.
- [19] Yan H, Feng L, Li M. The role of traditional Chinese medicine natural products in β -amyloid deposition and tau protein hyperphosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 3295–323. doi:10.2147/DDDT.S380612.
- [20] Fu H J, Zhou X Y, Li Y P, et al. The protective effects of *Reineckia carnea* ether fraction against Alzheimer's disease pathology: an exploration in *Caenorhabditis elegans* models[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16536. doi:10.3390/ijms242216536.
- [21] Mi L, Fan M, Liu T, et al. Ginsenoside Rd protects transgenic *Caenorhabditis elegans* from β -amyloid toxicity by activating oxidative resistant[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1074397. doi:10.3389/fphar.2022.1074397.
- [22] Long T, Chen X, Qin D L, et al. Ameliorative effect of *Luffa cylindrica* fruits on *Caenorhabditis elegans* and cellular models of Alzheimer's disease-related pathology via autophagy induction[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4639–54. doi:10.1002/ptr.7931.
- [23] Long T, Chen X, Zhang Y, et al. Protective effects of *Radix Stel-*

- lariae extract against Alzheimer's disease *via* autophagy activation in *Caenorhabditis elegans* and cellular models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115261. doi:10.1016/j.biopha.2023.115261.
- [24] Xin L, Yamujala R, Wang Y, et al. Acetylcholinesterase-inhibiting alkaloids from *Lycoris radiata* delay paralysis of amyloid beta-expressing transgenic *C. elegans* CL4176 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63874. doi:10.1371/journal.pone.0063874.
- [25] Kang N, Luan Y, Jiang Y, et al. Neuroprotective effects of oligosaccharides in rehmanniae Radix on transgenic *Caenorhabditis elegans* models for Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 878631. doi:10.3389/fphar.2022.878631.
- [26] Tang X, Zhao Y, Liu Y, et al. 3, 6'-disinapoyl sucrose attenuates A β 1-42-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans* by enhancing antioxidation and regulating autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1024-33. doi:10.1111/jcmm.17153.
- [27] 温涵, 厉昌旭, 刘嘉悦, 等. 基于秀丽隐杆线虫模式生物探讨海风藤多糖抗AD活性 [J]. *中国现代中药*, 2024, 26(9): 1544-50. doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20240320002.
- [27] Wen H, Li C X, Liu J Y, et al. Exploring the polysaccharide anti-AD activity based on the *C. elegans* model organism [J]. *Chinese Modern TCM*, 2024, 26(9): 1544-50. doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20240320002.
- [28] Chen W, He L, Pei H, et al. Neuroprotective effect of total flavonoids in stems and leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. on oxidative stress in HT-22 cells and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(12): 5290-303. doi:10.18632/aging.204627.
- [29] 李浩男, 刘嘉悦, 刘思奇, 等. 基于网络药理学与秀丽隐杆线虫模型探讨黄芪总黄酮治疗阿尔茨海默病作用机制 [J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(11): 11-9.
- [29] Li H N, Liu J Y, Liu S Q, et al. Exploration of the mechanism of total flavonoids of *Astragalus* in treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology, molecular docking and *Caenorhabditis elegans* model [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2024, 20(11): 11-9.
- [30] Zhang M, Xu Z, Shao L, et al. D-pinitol ameliorated H₂O₂-induced oxidative damage in PC12 cells and prolonged the lifespan by IIS pathway in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol*, 2023, 274: 109755. doi:10.1016/j.cbpc.2023.109755.
- [31] Rizou A E I, Nasi G I, Paikopoulos Y, et al. A multilevel study of eupatorin and scutellarein as anti-amyloid agents in Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1357. doi:10.3390/biomedicines11051357.

Progress in the treatment of Alzheimer's disease by Chinese medicine extracts based on *C. elegans* model

Pei Yuqing¹, Xu Chunyu¹, Shao Xindi¹, Zhu Yujie¹, Zhou Siyue¹,
Zheng Zhiyi¹, Cheng Fei¹, Shi Xuan¹, Chen Zhangyue², Li Hualing^{1,3}

(¹Dept of Biochemistry, Yangzhou University Medical College, ²College of Electrical, Energy and Power Engineering, Yangzhou University, ³Jiangsu Provincial Key Laboratory of Geriatric Disease Prevention and Treatment of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Yangzhou 225001)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. It has been found that AD is related to various pathogenic factors such as genetics, cardiovascular and cerebrovascular disease, and excessive phosphorylation of tau protein. However, no definitive conclusions on its pathogenesis have been reached. In this paper, the research progress on the pathogenesis of AD in *C. elegans* model and the therapeutic effects of traditional Chinese medicine extracts on AD are reviewed, providing a basis for further research on the alleviating effects of Chinese medicine extracts on AD.

Key words Alzheimer's disease; common models; transgenic strains of *C. elegans*; Chinese medicine extracts; research progress

Found program National Natural Science Foundation of China (No. 81671056)

Corresponding author Li Hualing, E-mail: hlli@yzu.edu.cn