

白藜芦醇治疗阿尔茨海默病的研究进展

钱钧强¹, 叶因涛¹, 王冬¹, 房志仲², 孙蓓¹

1. 天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

2. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

摘要: 神经退行性疾病是一种慢性进展性疾病, 其特点是中枢神经系统神经元的逐渐丧失。由于血脑屏障的存在, 经典的抗炎药物如类固醇激素和非甾体类抗炎药, 对神经系统疾病的治疗作用有限。因此, 开发新的抗炎药物, 对于预防和治疗神经系统疾病具有重要的意义。白藜芦醇是一种有很强活性的天然多酚类物质, 目前研究已显示其具有心血管保护、神经保护、免疫调节、肿瘤的化学预防作用。近年来还发现其具有抗神经炎症作用, 可用于治疗神经精神性疾病, 如帕金森病、阿尔茨海默病 (AD) 和亨廷顿症等。综述白藜芦醇对 AD 的保护作用及其机制研究进展, 为进一步推进白藜芦醇用于防治 AD 的研究提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0924-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.045

Research progress on resveratrol in treatment of Alzheimer's disease

QIAN Jun-qiang¹, YE Yin-tao¹, WANG Dong¹, FANG Zhi-zhong², SUN Bei¹

1. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

2. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Neurodegenerative disease is a chronic progressive disease. Its characteristics is the gradual loss of the central nervous system neurons. Due to the presence of the blood-brain barrier, the classical anti-inflammatory drugs such as steroid hormones and non-steroid anti-inflammatory drugs are used in treatment of the nervous system diseases with a limited effect. Therefore, it is important to develop new anti-inflammatory drugs for prevention and treatment of nervous system diseases. Resveratrol is a kind of natural polyphenols with strong activity. At present, the study has shown that resveratrol has the functions of cardiovascular protection, neuroprotection, immunoregulation, and cancer chemopreventive effects. Recently, it has been found the function of resisting nerve inflammation, and is used in treatment of nervous system diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease (AD), and Huntington's disease, etc. In order to provide reference for further promoting the research on resveratrol using to the prevention and treatment of AD, research progress on the protective effect and mechanism of resveratrol in treatment of AD is reviewed in this paper.

Key words: resveratrol; neurodegenerative disease; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病 (AD) 是一种多因素的复杂疾病。AD 的特点是在大脑中的伴随淀粉样斑块形成和神经原纤维缠结的各种结构退变, 以及乙酰胆碱和其他神经递质的不足^[1-2]。该病的发病率在世界范围内不断增加, 约 35% 的人在 75 岁时发生 AD, 并且随年龄的增高发病率逐渐增加。到了 85 岁, 几乎一半的人发病。该病起病缓慢或隐匿, 女性较男性多^[3]。

AD 是老年人死亡的第 4 大原因^[4]。目前, AD 的治疗方法主要是使用乙酰胆碱酯酶抑制剂^[5-6], 但是, 单一靶点的治疗效果并不明显。针对病因不明的复杂疾病, 中药具有多靶点和多环节的治疗优势。因此, 从传统中药中寻找具有抗神经退行性疾病的新药具有非常重要的意义。

白藜芦醇在 1940 年首次被发现, 随后被证实具

收稿日期: 2016-03-14

作者简介: 钱钧强, 男, 药学, 研究方向为医院药学。Tel: (022)23340123 E-mail: lvn1314@126.com

有治疗心血管疾病的作用。20世纪70年代首次在葡萄中发现白藜芦醇,后来又在虎杖、花生、桑椹等植物中发现了该种成分。白藜芦醇已被证实具有心血管保护、神经保护、免疫调节、肿瘤的化学预防作用^[7-9]。近年来,其治疗神经退行性疾病和抗衰老的作用越来越受到重视。据报道,白藜芦醇在体外显示出良好的治疗阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿症、肌萎缩侧索硬化症和神经损伤的作用。其对阿尔茨海默病的延缓作用主要表现在干扰 β -淀粉样肽(A β)形成、稳定微管相关蛋白作用、抑制炎症反应和改善抗氧化作用等方面,从而发挥神经保护作用^[10-13]。本文综述白藜芦醇对AD的治疗作用及其机制,以期为白藜芦醇的进一步开发研究和其在神经保护方面的深入研究提供参考。

1 AD的发病机制

AD的发病机制非常复杂,当前关于AD的发病机制主要包括A β 级联学说、微管相关蛋白异常学说、神经细胞钙稳态失调、中枢胆碱能损伤、兴奋性氨基酸毒性学说、自由基代谢异常、炎症反应、内分泌失调学说等。

1.1 A β 级联学说

目前,A β 级联学说在AD众多发病机制中最受重视。该学说认为,具有神经毒性的淀粉样肽在脑实质沉积,形成神经原纤维缠结,导致广泛的神经元丢失,正常的脑组织结构被破坏,导致其正常功能的损害,从而出现痴呆症状^[14]。A β 的沉积形成的老年斑是AD的主要病理学特征^[15]。

1.2 微管相关蛋白异常学说

AD的另一主要损伤是神经元纤维异常聚集形成神经原纤维缠结。AD中主要的纤维结构为双股螺旋纤维,其主要成分为tau蛋白。tau蛋白为微管相关蛋白,它可以诱导微管蛋白聚合为微管,并与其结合,防止其解聚,保持其处于稳定状态。当tau蛋白高度磷酸化,就会失去同微管的结合能力,打破细胞骨架系统的稳定状态,同时导致自身聚集形成双股螺旋纤维。Dermaut等^[16]认为神经原纤维缠结数量与AD的痴呆严重程度呈正相关。

1.3 神经细胞钙稳态失调

神经细胞钙稳态失调是AD发展过程中的重要因素,这种失调发生于星型胶质、神经元、小胶质细胞和少突胶质细胞中,直接导致神经元结构的破坏、功能的失常和细胞的坏死^[17]。当发生AD时,神经元内Ca²⁺超载,Ca²⁺与特异性的Ca²⁺结合蛋白

结合,以钙调蛋白(CaM)为主。当CaM与Ca²⁺结合,即成为有活性的钙-钙调蛋白复合物(Ca²⁺/CaM),可以激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMKK),进而激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶IV(CaMKIV),CaMKIV是核内环腺苷酸(cAMP)应答元件结合蛋白(CREB)的激酶^[18]。CREB被激活后,会导致tau蛋白的磷酸化,进而抑制tau蛋白与微管的结合,进一步形成神经原纤维缠结,最终导致神经元变性与老年痴呆的发生^[19-20]。

1.4 中枢胆碱能损伤

胆碱能神经递质是突触传递中的“信使”,是脑组织内的重要化学物质。当AD发病时,中枢胆碱能神经受损,脑内胆碱能神经元减少,乙酰胆碱(Ach)的合成和释放减少,引起以记忆和识别功能障碍为主的一系列临床表现。在AD的众多发病机制中,此学说是目前较为公认的,也是目前AD治疗获得有限疗效的重要基础。

1.5 兴奋性氨基酸毒性学说

兴奋性氨基酸,尤其是谷氨酸的兴奋性神经毒性在AD发病中的作用越来越受到研究者的重视。谷氨酸是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,若大量释放可损伤组织。谷氨酸受体是学习与记忆过程中一类至关重要的受体,它不仅在神经系统的发育过程中起重要作用,在神经元回路的形成中也发挥关键作用。谷氨酸及谷氨酸受体均参与神经元的兴奋性突触传递,现有研究提示,发生AD时,患者脑内谷氨酸功能亢进,造成神经元损伤,进而产生认知功能缺陷^[21]。

2 白藜芦醇对AD的治疗作用及机制

2.1 干扰A β 形成

在AD众多的发病机制假说中,A β 级联学说最受重视。该学说认为A β 的沉积是诱发AD形成和发展的关键因素^[22]。在细胞的正常代谢中, β -淀粉样蛋白前体(APP)水解形成A β ,大部分APP被 α -分泌酶水解,生成无神经毒性的可溶性分泌型APP(sAPP);极少部分的APP在胞质溶酶体经 β -和 γ -分泌酶水解得到A β 。但当APP基因突变或降解A β 的酶功能异常时,A β 形成和降解之间的平衡被打破,导致其在大脑皮层、海马异常沉积,从而引发一系列的复杂反应,包括tau蛋白磷酸化、递质丢失、神经胶质增生和炎症反应等^[23]。这些反应又产生一系列病理损伤,如老年斑、神经原纤维缠结,进而造成神经元的变性和功能障碍,甚至死亡,最终导

致 AD 发生。Ladiwala 等^[24]用白藜芦醇处理 PC12 细胞,发现白藜芦醇能够选择性地重塑 A β 的构象,将 3 种构象异构体(可溶性寡聚体、纤维状中间产物和淀粉样蛋白纤维)转化为另一种无毒、高相对分子质量和非结构化的聚合物。同时,该研究还发现白藜芦醇不改造无毒低聚物,也不加速 A β 单体聚合。提示白藜芦醇具有调节 A β 毒性从而防治 AD 的作用。

Wang 等^[25]发现,红葡萄酒赤霞珠能显著增加 A β 的清除率,改善 Tg2576 小鼠的空间记忆功能。赤霞珠的主要有效成分为低浓度的白藜芦醇(0.2 mg/L),白藜芦醇促进 APP 通过非淀粉样蛋白形成途径降解,降低脑内 A β 水平,从而发挥抗 AD 的作用。Frezza 等^[26]通过大鼠侧脑室注射 A β 1-42 诱导 AD 模型,并连续 14 d 腹腔注射白藜芦醇(5 mg/kg)。发现白藜芦醇能显著改善 A β 1-42 导致的学习记忆功能减退,降低小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的激活。此外,Maniczak 等^[27]在 AD 小鼠模型和 A β 干扰的小鼠成神经瘤细胞模型中观察到,白藜芦醇通过防止过氧化还原蛋白的异常表达和线粒体结构的异常从而缓解 AD 症状。由此可见白藜芦醇对 AD 模型动物具有神经保护作用,其机制包括促进 APP 经非淀粉样蛋白形成途径降解,增加 A β 的清除和抗氧化应激作用。

李娜等^[28]采用去卵巢合并 D-半乳糖(100 mg/kg)注射制备的 AD 大鼠模型探讨白藜芦醇对 AD 大鼠学习记忆和 APP 表达的影响。结果随着训练天数增加,各组大鼠逃避潜伏期逐渐缩短,与模型组比较,白藜芦醇 80 mg/kg 组、戊酸雌二醇组的大鼠逃避潜伏期明显缩短,穿越平台次数明显增加($P<0.05$),白藜芦醇 20、40、80 mg/kg 组大鼠在目标象限内停留时间显著延长($P<0.05$),白藜芦醇各剂量组海马 β -APP 蛋白表达水平较模型组明显下降($P<0.05$)。结果表明白藜芦醇可以改善 AD 大鼠的空间记忆能力,其机制可能与抑制海马 β -APP 的表达有关。

2.2 稳定微管相关蛋白作用

王景方等^[29]探讨白藜芦醇对 AD 模型大鼠学习记忆能力的影响及作用机制,采用 A β 双侧海马注射建立 AD 大鼠模型。Morris 水迷宫试验观察大鼠学习记忆能力的变化,HE 染色观察大鼠海马组织形态结构变化,免疫组化 SP 法检测大鼠海马组织 p-tau 的表达。结果表明白藜芦醇可显著改善 AD 大鼠的学习记忆能力($P<0.01$),减少海马神经元丢

失,显著降低海马 p-tau 蛋白的表达($P<0.01$)。白藜芦醇能改善 AD 模型大鼠的学习记忆功能,其作用机制可能与有效降低 p-tau 蛋白有关。

2.3 抑制炎症反应

王宇等^[30]采用小鼠侧脑室注射 A β 1-42 建立 AD 模型,探讨白藜芦醇改善 AD 动物模型学习记忆障碍的作用机制。Morris 水迷宫试验观察大鼠学习记忆能力的变化,尼氏染色观察大鼠海马神经元结构变化,ELISA 检测大鼠海马组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的量。结果表明,小鼠 ig 白藜芦醇后可明显改善其学习记忆功能障碍和提高海马神经元的数量($P<0.05$),显著抑制 TNF- α 和 IL-1 β 产生量及 NF- κ B 炎症信号通路的激活($P<0.05$ 、0.01)。白藜芦醇对 AD 具有治疗作用,其作用机制可能与抑制炎症反应,进而保护神经元有关。

程雪娇等^[31]观察不同浓度白藜芦醇对 AD 大鼠海马组织星形胶质细胞及 TNF- α 表达的影响。将 60 只 Wistar 雌性大鼠分为 6 组:假手术组、模型组、白藜芦醇 20、40、80 mg/kg 及戊酸雌二醇组(0.8 mg/kg),利用去卵巢合并 D-半乳糖(100 mg/kg)腹腔注射建立 AD 模型,干预 12 周后,采用在体心脏灌流,固定海马组织,通过免疫组织化学法检测海马星形胶质细胞和 TNF- α 表达的变化。结果模型组胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及 TNF- α 表达量均明显高于假手术组($P<0.01$)。白藜芦醇 20 mg/kg 组 GFAP 表达量与模型组比较差异无统计学意义。白藜芦醇 40、80 mg/kg 组及戊酸雌二醇组 GFAP 表达量明显低于模型组($P<0.01$),而且随着白藜芦醇浓度的增高,GFAP 的表达量逐渐下降。白藜芦醇 20、40、80 mg/kg 组和戊酸雌二醇组 TNF- α 表达量明显低于模型组($P<0.01$)。结果表明白藜芦醇可通过抑制星形胶质细胞增殖活化以及 TNF- α 的分泌,进而改善 AD 大鼠的脑内炎症反应。

王茜等^[32]探讨白藜芦醇对 AD 大鼠海马组织中小胶质细胞的增殖活化以及 IL-1 β 表达的影响。采用在体心脏灌流法,固定大鼠海马脑组织,利用免疫组化法分别检测大鼠海马组织小胶质细胞离子钙接头蛋白(Iba-1)以及 IL-1 β 的表达。结果表明白藜芦醇可以抑制 AD 大鼠海马中过度增殖活化的小胶质细胞并且减少脑组织中 IL-1 β 的表达,从而对 AD 大鼠神经系统起到保护作用。

倪南珍等^[33]观察白藜芦醇对 AD 小鼠记忆能力

及脑组织一氧化氮合酶 (NOS) 和 NO 的影响。采用 D-半乳糖联合氯化铝构建 AD 小鼠模型。白藜芦醇干预各组在造模后每天分别 ig 白藜芦醇 22、44、88 mg/kg, 连续给药 60 d。跳台实验观察各组小鼠记忆能力; 生化试剂盒检测脑组织中总 NOS、诱导型 NOS (iNOS)、结构型 NOS (cNOS) 活力和 NO 的量; 免疫组化法检测大脑皮层神经元型 NOS (nNOS) 的表达。结果表明 AD 模型组较正常对照组小鼠记忆能力下降, 脑组织内总 NOS 和 cNOS 活力上升, nNOS 和 NO 的量明显增加 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 白藜芦醇干预的各组小鼠较 AD 模型组小鼠记忆能力增强, 脑组织内总 NOS、cNOS 活力下降, nNOS 和 NO 的量显著降低 ($P < 0.05$)。结果表明白藜芦醇对 AD 小鼠记忆能力具有一定的改善作用, 可降低脑组织内 NOS 和 NO 的量。

2.4 改善记忆和抗氧化作用

杨曦等^[34]分析并探讨白藜芦醇对 AD 小鼠记忆和抗氧化能力的影响, 利用跳台实验观察白藜芦醇对 AD 小鼠记忆力的影响, 同时测定其机体中谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶活性以及丙二醛的量。结果显示白藜芦醇对 AD 小鼠的记忆能力和抗氧化能力均有一定的改善作用。

3 结语

对于 AD 的研究, 人们一直不断的探索它的病因、发病机制、治疗药物, 不论其发病机制还是治疗方法都是非常复杂的, 现有的发病机制和药物治疗方案都只是针对 AD 的某一发病环节有特定的阻断作用, 但并没有一种药物能针对 AD 发病的多个靶点起到阻碍作用。因此, 寻找能够阻断 AD 病程发展的多靶点药物具有更重要的临床意义。

由于白藜芦醇具有多种生物和药理活性, 使其广泛应用于食品、医药、保健品、化妆品等领域, 已有大部分国家和地区都开发了白藜芦醇及其制品, 美国已把白藜芦醇作为膳食补充剂, 日本已将从植物提取的白藜芦醇作为食品添加剂, 中国已将含白藜芦醇的植物提取物制成降脂美容的天然保健食品。国内外研究人员正在努力探索白藜芦醇的广泛生物学活性, 对其能早日成为治疗神经退行性疾病的新药寄予厚望。然而, 尽管白藜芦醇在体外已显示出良好的神经保护作用, 有望用于治疗阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症和神经损伤等。但其作用机制尚未统一, 对于白藜芦醇的研究大多停留在实验室研究阶段, 且

体内研究数据缺乏, 因此, 进一步研究白藜芦醇在体内对神经退行性疾病的影响是十分必要的。

参考文献

- [1] Selkoe D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure [J]. *Science*, 2002, 298(5594): 789-791.
- [2] Erten-Lyons D, Woltjer R L, Dodge H, et al. Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology [J]. *Neurology*, 2009, 72(4): 354-360.
- [3] 王维治. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1397-1400.
- [4] Zhang Z X, Zahner G E P, Román G C, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(3): 447-453.
- [5] Knott A B, Bossy-Wetzl E. Impairing the mitochondrial fission and fusion balance: a new mechanism of neurodegeneration [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1147: 283-292.
- [6] Cai X M. A control study of Galantamine and Donepezil treatment in dementia of Alzheimer's disease [J]. *Lab Med Clin*, 2011, 8(24):2995-2996.
- [7] 刘学珍, 林 军, 刘向磊, 等. 白藜芦醇的药理作用及其微生物合成的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2015, 36(1): 56-60.
- [8] 张秀娟, 包钰涵, 贾绍华, 等. 白藜芦醇对人胃癌 SGC-7901 细胞形态、线粒体膜电位、活性氧及钙离子浓度的影响 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(3): 161-164.
- [9] 陈 玲, 陈复兴, 刘军权, 等. 白藜芦醇对人 $\gamma\delta T$ 细胞生长和杀伤功能的影响 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2056-2059.
- [10] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109-1122.
- [11] Tennen R I, Michishita-Kioi E, Chua K F. Finding a target for resveratrol [J]. *Cell*, 2012, 148(3): 387-389.
- [12] Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(3): 461-472.
- [13] Crandall J P, Barzilai N. Exploring the promise of resveratrol: where do we go from here? [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1022-1023.
- [14] Rosenberg R N. Translational research on the way to effective therapy for Alzheimer disease [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(11): 1186-1192.
- [15] Dermaut B, Kumar-Singh S, Rademakers R, et al. Tau is central in the genetic Alzheimer-frontotemporal dementia

- spectrum [J]. *Trends Genet*, 2005, 21(12): 664-672.
- [16] Mattson M P, Chan S L. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease [J]. *Cell Calcium*, 2003, 34(4/5): 385-397.
- [17] Wei F, Qiu C S, Liauw J, *et al.* Calcium calmodulin-dependent protein kinase IV is required for fear memory [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(6): 573-579.
- [18] Pierrot N, Santos S F, Feyt C, *et al.* Calcium-mediated transient phosphorylation of tau and amyloid precursor protein followed by intraneuronal amyloid-beta accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(52): 39907-39914.
- [19] Morfini G A, Burns M, Binder L I, *et al.* Axonal transport defects in neurodegenerative diseases [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12776-12786.
- [20] Jack C R Jr, Shiung M M, Weigand S D, *et al.* Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI [J]. *Neurology*, 2010, 65(8): 1227-1231.
- [21] 陈福俊, 何德富, 周绍慈. D-Ser—NMDA 受体的新调控因子 [J]. *中国神经科学杂志*, 2003, 19(2): 127-129.
- [22] 侯佳宁, 胡雅儿. 阿尔茨海默病淀粉样肽级联假说及其相关基因研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2009, 25(1): 111-114.
- [23] Dartigues J F. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12): 1082-1083.
- [24] Ladiwala A R, Lin J C, Bale S S, *et al.* Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid A β into off-pathway conformers [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(31): 24228-24237.
- [25] Wang J, Ho L, Zhao Z, *et al.* Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates A β neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2006, 20(13): 2313-2320.
- [26] Frozza R L, Bernardi A, Hoppe J B, *et al.* Neuroprotective effects of resveratrol against A β administration in rats are improved by lipid-core nanocapsules [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(3): 1066-1080.
- [27] Manczak M, Mao P, Calkins M J, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease neurons [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S609-S631.
- [28] 李娜, 程雪娇, 王茜, 等. 白藜芦醇抑制海马 β -APP 表达改善大鼠学习记忆 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(3): 327-329.
- [29] 王景方, 伊红丽, 袁晓玲, 等. 白藜芦醇对 AD 大鼠学习记忆能力和海马 P-tau 表达的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(1): 22-25.
- [30] 王宇, 黄清, 董明睿, 等. 白藜芦醇对 β -淀粉样蛋白致小鼠学习记忆障碍改善作用的机制研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(6): 518-521.
- [31] 程雪娇, 王茜, 李娜, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病模型大鼠海马组织星形胶质细胞及 TNF- α 表达的影响 [J]. *卫生研究*, 2015, 44(4): 610-614.
- [32] 王茜, 程雪娇, 李娜, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病大鼠海马组织中小胶质细胞及白细胞介素-1 β 表达抑制作用的实验研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2015, 16(8): 581-585.
- [33] 倪南珍, 王敏, 林茂, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠记忆能力及脑组织 NOS 和 NO 含量的影响 [J]. *遵义医学院学报*, 2014, 37(1): 99-102.
- [34] 杨曦. 白藜芦醇对小鼠记忆能力的提升及抗氧化作用 [J]. *数理医药学杂志*, 2015, 28(6): 885-886.