

• 综 述 •

白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展

赵玉娇^{1,2}, 高 耀^{1,2}, 周玉枝^{1,2}, 田俊生^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘 要: 白术 *Atractylodes macrocephala* 为临床常用中药, 其化学成分主要包括挥发油、内酯类、苷类, 以及多糖和氨基酸等。白术除了具有抗衰老、抗炎、抗肿瘤、调节胃肠功能、保肝等药理作用, 还具有治疗和改善多种神经精神系统疾病的作用。通过文献分析, 归纳总结了白术在神经精神系统疾病中的药理作用及其作用机制的研究进展, 以期为进一步全面阐释白术在神经精神系统疾病中的作用机制及临床用药提供参考。

关键词: 白术; 神经精神系统疾病; 抑郁症; 阿尔茨海默病; 神经保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)21-4546-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.029

Research progress on pharmacological effect and mechanism of *Atractylodes macrocephala* in nervous-mental system diseases

ZHAO Yu-jiao^{1,2}, GAO Yao^{1,2}, ZHOU Yu-zhi^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2}, QIN Xue-mei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituent Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Atractylodes macrocephala* Koidz. is a commonly used Chinese materia medica in clinical treatment, and its chemical constituents mainly include volatile oil, lactones, glycosides, atractylodes polysaccharide, and amino acids. In addition to the pharmacological effects of anti-aging, anti-inflammatory, anti-tumor, regulating gastrointestinal function, and liver protection, *A. macrocephala* also has the function of treating and improving many kinds of diseases in nervous-mental system. In this paper, the role of *A. macrocephala* in nervous-mental system and its research mechanisms were summarized by literature analysis, in order to provide a reference for further explaining the mechanism and clinical medication of *A. macrocephala* in nervous-mental system.

Key words: *Atractylodes macrocephala* Koidz.; nervous-mental system diseases; depression; Alzheimer's disease; neuroprotection

白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎^[1], 味苦、甘, 性温, 归脾、胃经, 《神农本草经》中列为上品, 具健脾益气、燥湿利水、止汗安胎之功, 用于脾虚食少、腹胀泄泻、痰饮、眩晕、水肿、自汗、胎动不安等症。

白术在我国的药用历史非常悠久, 其药用功效与价值极为丰富, 研究人员对白术的化学成分、药理活性、临床应用等方面的研究不断深入, 并取得显著进展。其主要化学成分为挥发油, 如苍术酮、苍术醇等; 内酯类成分, 如白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯

III、白术内酯 IV、双白术内酯、白术内酰胺等; 苷类成分主要是倍半萜糖苷和黄酮苷; 多糖类成分, 如半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖等; 此外还含有少量的三萜类、香豆素类和植物甾醇类化合物以及氨基酸和微量元素^[2-6]。

白术的药理活性主要涉及抗衰老、抗肿瘤、抗炎、调节胃肠功能等方面, 其对神经精神系统方面的疾病也有一定作用^[7-9]。随着研究的不断深入, 对其药理作用机制的研究也取得了一些成果, 本文综合国内外关于白术的研究报道, 对其在神经精神系

收稿日期: 2017-06-18

基金项目: 国家国际科技合作计划 (2011DFA32630); 山西省科技计划项目 (201603D321077, 201603D3113013); 山西省科技创新重点团队 (201605D131045-18); 山西省重点实验室 (201605D111004)

作者简介: 赵玉娇 (1991—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新药研发。Tel: 15735175864 E-mail: zhaoyujiao2df@163.com

*通信作者 田俊生, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

秦雪梅 (1964—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药质量控制及中药新药研发。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

统方面的药理作用及可能的作用机制进行综述,以期为进一步研究白术在神经精神系统疾病中的作用机制及临床用药提供借鉴。

1 在抑郁症方面的药理作用机制

抑郁症是由多种原因引起的以心境低落、情感性障碍为主要特征的神经疾病,常伴有睡眠异常和食欲减退等躯体症状,随着生活节奏的加快,生活和工作压力的增大,抑郁症已成为目前又一影响人类健康的常见病与多发病,发病率逐渐上升^[10-11]。其发病机制多样复杂,且抑郁症常表现为其他躯体慢性疾病的伴发症状,神经递质如 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)等合成及分布异常、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothamo-pituitary-adrenocortical axis, HPA)分泌紊乱、炎症介质释放和递质信息传递通路异常、海马神经元损伤等均可能参与了疾病的发生发展过程^[12-14]。针对这些发病机制现已研发出各类化学合成的抗抑郁药,虽具有一定临床疗效,但大多数存在抗抑郁谱窄、副作用大和易复发等缺点。因此,近年来对抑郁症新药的研究与开发逐渐聚焦到中药复方或中药有效成分方面。

近年来白术在抑郁症方面的作用越来越引起人们的关注,施学丽等^[15]应用数据挖掘技术分析治疗抑郁症的 128 首中药复方,发现应用白术的配伍频数排在第 11 位,白术在治疗抑郁症的中药复方中属健脾益气类中药。

1.1 动物实验研究

文献报道白术精油具有抗抑郁作用^[16],白术经水蒸气蒸馏提取精油,小鼠 ip 精油 30 min 后或经口给予 1 h 后,进行抗抑郁作用的评价实验,结果发现,ip 给予白术精油 0.01~0.1 mg/kg 有显著的剂量依赖性抗抑郁作用;经口给予白术精油 1~30 mg/kg 亦有显著的剂量依赖性抗抑郁作用,30 mg/kg 时显示 46.3% 的明显抗抑郁活性。

目前,逍遥散作为经典的抗抑郁中药复方已被广泛认可,李金兵等^[17]通过对逍遥散抗抑郁有效部位配伍关系的研究发现,苍术酮、白术内酯 I 和白术内酯 II 等为小鼠绝望模型和慢性温和不可预知应激(CUMS)大鼠模型中共有的与逍遥散抗抑郁活性密切相关的化学成分。宫文霞等^[18]研究发现白术内酯 I、III 能显著缩短小鼠强迫游泳和悬尾实验的不动时间,具有显著的抗抑郁作用。周玉枝等^[19]研

究发现逍遥散提取物活性成分相对明确,主要为藁本内酯、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、棕榈酸等,与逍遥散原复方相比抗抑郁活性相当。高耀等^[20]通过 DrugBank 数据库中 FDA 批准抗抑郁药物靶点的比对筛选,借助 MAS 3.0 生物分子功能软件靶点信息的注释,采用 Cytoscape 软件构建逍遥散成分-靶点-通路网络,发现了逍遥散中白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III 抗抑郁作用所对应的靶点及信号转导-内分泌-能量代谢等相关生物过程和代谢通路。

1.2 细胞实验研究

PC12 细胞具有神经内分泌细胞的一般特征,能够分泌神经递质^[21],广泛用于神经细胞相关的神经分泌、神经药理、神经毒理及神经发育的研究,是常用的抑郁症细胞模型之一。罗兰等^[22]在研究白术内酯 III 对神经细胞损伤的影响时发现,白术内酯 III 对 PC12 细胞缺氧损伤、兴奋性氨基酸损伤和细胞高钙损伤均有不同程度的保护作用。王小珍^[23]采用 MTT 法与流式细胞术发现,白术内酯 III 能够显著提高 PC12 细胞的活性,降低 PC12 细胞的凋亡发生率从而起到神经保护作用。

虽然大量的动物实验和细胞实验表明,白术的抗抑郁作用显著,但其发挥作用的机制还有待进一步研究。尤其应加强其对神经-免疫-内分泌的综合调控作用研究,如神经递质的合成及分布、免疫炎症信号转导、下丘脑-垂体-肾上腺及性腺轴和突触可塑性等方面。

2 在阿尔茨海默病方面的药理作用机制

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种病因未明、起病隐匿的进行性和不可逆性记忆损害及认知功能障碍为主的中枢神经系统退行性疾病,临床上以全面性痴呆表现为特征,也称为老年性痴呆病。其发病机制主要有胆碱能学说和 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)学说^[24],学习记忆能力的衰退是 AD 的主要表现。

中枢胆碱能递质系统与学习记忆关系极为密切,研究表明,衰老与老年痴呆动物脑组织中乙酰胆碱酯酶(AChE)活性显著升高^[25-26]。冯星等^[27]在实验中对 A β ₁₋₄₀ 诱导的老年痴呆大鼠模型给予双白术内酯,水迷宫法检查学习、训练结果并测定其脑组织内胆碱酯酶活性,结果发现与模型组比较,双白术内酯各给药组大鼠水迷宫所需时间明显缩短,错误次数亦明显减少,AChE 活性明显降低,

学习记忆能力明显增强,由此推测双白术内酯可能通过增加学习记忆功能脑区的乙酰胆碱(Ach)量而改善痴呆动物的智能障碍。而周畅等^[28]在研究双白术内酯抗 AD 的作用机制时发现,双白术内酯通过降低三氯化铝致痴呆模型小鼠海马脑区内 AChE 活性,增加学习记忆功能区的 Ach 水平而改善痴呆动物的智力障碍,从而提高小鼠的记忆能力。嵇志红等^[29]在研究白术醇提取物对老年小鼠记忆障碍的改善作用时,采用避暗实验检测小鼠的记忆能力,生化测定小鼠海马 AChE 活力的变化,研究发现白术醇提取物中、高剂量可以使小鼠海马 AChE 活力显著降低,从而增加脑内 Ach 的量来增强记忆功能。

此外,研究还发现白术可以改善脑老化所致小鼠海马 CA3 区 Gray I 型突触结构的改变,改善学习记忆能力,并推测其机制可能与上调海马突触蛋白(synapsin, Syn)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的表达有关^[30]。杨柳^[31]从浙白术中提取分离得到双白术内酯,运用 MOE 分子对接软件将双白术内酯分子与 AChE 蛋白进行分子对接,明确它们相互之间的分子作用位点,探讨双白术内酯抑制 AChE 的作用机制。分子对接研究表明双白术内酯可以有效抑制 AChE 水解 Ach 的活性,且一定浓度范围内对 AChE 抑制率有一定的量效关系,双白术内酯抑制 AChE 的作用机制是通过与 AChE 结合抑制其活性,也可能通过抑制糖原合成激酶 3 β (GSK3 β)的活性来下调 AChE 的表达水平。

综上所述,白术能够直接或间接地作用于 AChE 和 Ach,通过降低 AChE 活性,增加 Ach 的量改善智力障碍,提高学习记忆能力;还可以通过上调 Syn、PKC、CREB 的表达改善突触结构,增加学习记忆能力。白术是否还可通过其他信号网络或生物分子对上述疾病产生影响,仍需更多的实验研究进行深入探讨,就目前来说 AD 还无法治愈,对于药物治疗,AChE 抑制剂作为胆碱能递质药物应用的较多。尽管目前白术在神经退行性疾病中的临床应用尚且较少,但上述研究已显示其具有相应的治疗潜力,有望开发成新的 AChE 抑制剂,所以有必要进行更加深入的研究和开发。

3 在脑缺血损伤方面的作用机制

脑缺血是由于脑部血液循环障碍导致葡萄糖和氧气供应不足,产生兴奋性神经毒性、氧化应激和炎症等多种胁迫,引起相应支配区域脑组织细胞的损伤

和坏死。脑缺血不完全阻断半小时后,又恢复正常,则会引发缺血-再灌注损伤,除缺血造成的直接损伤外,再灌注可能加重甚至引起脑组织不可逆的损伤。

3.1 神经保护作用机制

王光伟等^[32-34]在应用局灶性脑缺血再灌注模型,研究白术对神经功能的保护作用时发现,白术多糖能减轻局灶性脑缺血再灌注后脑水肿的程度,减少神经细胞受损,改善神经功能缺损状态,发挥神经保护作用,其作用机制可能是通过改善超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)的量,下调缺血区诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,进而减轻局灶性脑缺血再灌注后脑水肿的程度,从而起到神经保护的作用;在进行神经功能缺损评分中,取缺血区组织,分别检测其水分和 Na⁺、K⁺的量,结果白术多糖能明显降低神经元损伤数量,以及水分和 Na⁺的量,能明显增加 K⁺的量,说明白术多糖能减轻局灶性脑缺血再灌注后脑水肿的程度,减少神经细胞的受损,改善神经功能缺损状态。

3.2 抗氧化作用机制

石娜等^[35]研究发现,白术多糖 100 mg/kg 能明显缩短模型小鼠 Morris 水迷宫的逃逸潜伏期,缩短游泳路程,提高血清和脑组织的总抗氧化能力(total antioxidative capacity, T-AOC)及 SOD 活性,增加血清中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、触酶(catalase, CAT)的量,从而增强机体的抗氧化能力,阻止自由基对机体的损害,减少脂质过氧化反应的发生,降低小鼠血清、脑组织中 MDA 的量,并通过提高抗氧化酶的活力,减少脂质过氧化物的生成,从而提高机体抗氧化能力。白术多糖还能使 D-半乳糖致衰老大鼠大脑皮质 SOD、GSH-Px 活性增强,降低自由基代谢产物的量,减少 DNA 的损伤^[36]。林晓等^[37]发现白术总黄酮对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基(DPPH)有较强的清除能力,且清除能力与质量浓度呈一定量效关系,显示出较好的抗氧化活性。白术挥发油对 DPPH 也具有较弱的清除能力,能够显著降低血中 MDA 水平并提高 SOD、CAT 活性^[38]。

3.3 抗炎作用机制

炎症反应在脑缺血再灌注损伤中发挥着重要的作用,脑缺血时,核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)可激活导致内皮素、细胞因子等损伤缺血的神经细胞^[39],多种炎症细胞和细胞因子也显著增加,引起强烈的炎症反应,造成脑细胞继

发性损伤。白术具有一定的抗炎作用，白术内酯 I 和白术内酯 III 可减少炎症细胞因子如白细胞介素-2 (IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 和 NO 等的分泌和产生，并可以抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κ B 的活化^[40]。白术多糖可通过下调脑缺血区组织内细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达，抑制中性粒细胞的积聚和浸润，进而减轻再灌注后缺血区炎症反应所介导的再灌注损害^[41]。

3.4 抑制神经细胞凋亡机制

脑缺血/缺氧时神经细胞凋亡基因 caspase-3 mRNA 上调，抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平下降，梗死面积增加^[42]，白术多糖能够在基因转录和蛋白表达水平上降低神经细胞凋亡基因 caspase-3 和 Bax 过度表达，阻止抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达的过度下降，并提高 Bcl-2/Bax 的值，从而抑制神经细胞缺氧性凋亡，起到神经保护的作用^[43]。以往的研究也证明，给予老年大鼠白术多糖，其 caspase-3 活性及蛋白表达显著降低，细胞凋亡被抑制^[44]。

综上所述，白术对脑缺血的作用机制与神经保护、抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等密切相关。这些研究表明白术具有预防、治疗和修复脑缺血症状的药理活性。尽管脑缺血及缺血再灌注损伤是多通路、多层次的复杂病理过程，但上述研究表明白术可以针对性地抑制多条相关的损伤途径，具有良好的临床应用潜力。

4 其他

缺血性脑卒中，俗称脑血栓、脑梗死，是由于

脑缺血导致的区域性脑神经功能发生障碍的一类疾病^[45]。血栓形成是一个复杂的病理过程，血小板激活在血栓形成过程中发挥着至关重要的作用。在血小板的活化过程中有多种信号分子的参与，如蛋白激酶 B (Akt) 在血小板黏附、聚集、铺展的过程中具有重要作用^[46]。白术内酯 III 对血栓素类似物 U46619 诱导的人血小板聚集及分泌均能产生显著抑制作用，并通过影响 MAPK 及 PI3K-Akt 通路来抑制血小板的活化^[47]。白术内酯 II 能有效抑制胶原诱导的血小板聚集，经白术内酯 II 处理后，人血小板中 Akt473 分子的磷酸化水平明显降低，其可能的机制是通过抑制 PI3K-Akt 通路，进而抑制血小板的活化^[48]。这也可能是白术对脑缺血损伤保护作用机制之一。

5 结语

白术通过多成分、多靶点、多途径的作用机制，能够有效治疗和改善多种神经精神相关病症，其神经保护机制涉及减轻氧化和炎症损伤、抑制神经凋亡、抑制蛋白质聚集等方面，本文对已报道的关于白术神经精神系统药理作用机制的研究成果进行了一定程度的归纳总结和分析。由图 1 可知，白术可对抑郁症、AD 和脑缺血损伤性疾病发挥多方面的治疗作用，这些充分说明白术在医药和保健品领域蕴含着巨大的开发潜力，但对于白术的整体药理作用机制研究仍显不足，例如在治疗抑郁症方面，白术的抗抑郁作用显著，但其发挥作用的机制还未见报道，其是否还可通过其他信号网络或生物分子对上述疾病产生影响，仍需深入探讨。

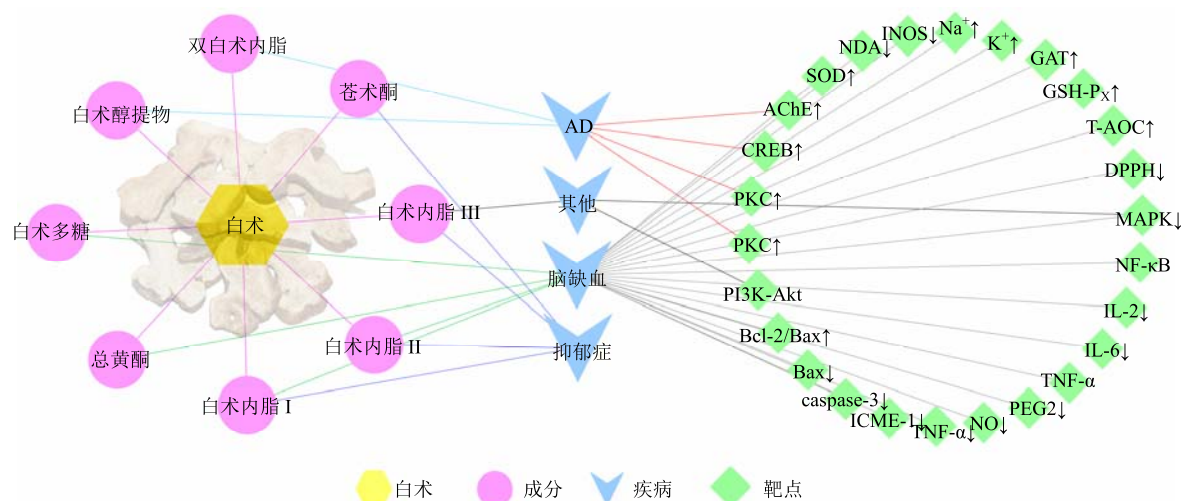


图 1 白术神经精神系统的药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological mechanisms of *A. macrocephala* in nervous-mental system

在药效物质基础方面,白术对于神经精神系统药理作用机制研究的对象主要集中在单味药、溶剂提取物或某一类成分上,而对单体的研究相对较少,单味中药或提取物中除含有一些特定成分外还有其他多种生物活性物质,使其构效关系、发挥药理作用的分子机制等研究及开发应用受到极大地限制,而对白术单体成分进行深入的药理作用研究,开展作用特点、作用机制等综合研究,可以为人工合成新型药物开辟新途径。

在临床应用方面,随着人们对白术神经精神系统药理作用的认识进一步深入,机制研究也取得了一些新进展,但多数研究目前还停留在细胞和动物实验阶段,实验结果不能直接反映患者的病理变化,更不能直接应用于临床。白术的临床应用、与其他中药配伍以及在各种复方中发挥何种作用的机制还有待进一步研究和评价。因此,更深入地研究白术对神经精神系统药理作用及作用机制具有重要意义,可分别从药材、饮片、复方、有效部位、有效成分,在整体、细胞、分子等不同水平,开展基础与临床研究,有利于临床治疗方案的确立和药物的选择,并为具有新的作用靶点药物的研制开发提供新的思路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 赵玉娇, 徐文慧, 沈小丽, 等. 白术中内酯类成分的 TLC 鉴别与 UPLC 含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 531-535.
- [3] 李 雯, 尹 华. 白术化学成分的药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2012, 24(3): 9-11.
- [4] Shan G S, Zhang L X, Zhao Q M, et al. Metabolomic study of raw and processed *Atractylodes macrocephala* Koidz. by LC-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98(10): 74-84.
- [5] Peng W, Han T, Wang Y, et al. Chemical constituents of the aerial part of *Atractylodes macrocephala* [J]. *Chem Nat Compd*, 2011, 46(6): 959-960.
- [6] Yan H, Sun Y, Zhang Q, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of atractylenolide I, II and III in rat plasma after intragastric administration of Baizhufuling extract and *Atractylodis* extract by UPLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 993/994: 86-92.
- [7] 杨 娥, 钟艳梅, 冯毅凡. 白术化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(2): 218-221.
- [8] 彭 腾, 李鸿翔, 邓 赟, 等. 白术内酯类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(39): 3732-3734.
- [9] Chen L G, Jan Y S, Tsai P W, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive constituents of *Atractylodes japonica* Koidzumi [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(11): 2254-2262.
- [10] 陈建丽, 高 耀, 秦雪梅, 等. 基于网络药理学的复方柴归方超临界 CO₂ 萃取组分的抗抑郁作用机制 [J]. 药学学报, 2016, 51(3): 388-395.
- [11] Goodarzi Z, Ismail Z. A practical approach to detection and treatment of depression in Parkinson disease and dementia [J]. *Neurol Clin Pract*, 2017, 7(2): 128-140.
- [12] 慕 磊, 孙建绪. 抑郁症发病机制与抗抑郁药物作用靶标 [J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(24): 463-466.
- [13] 李 强, 陈 敏, 杨 泰, 等. 抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(5): 524-527.
- [14] Nichkova M I, Huisman H, Wynveen P M, et al. Evaluation of a novel ELISA for serotonin: Urinary serotonin as a potential biomarker for depression [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402(4): 1593-1600.
- [15] 施学丽, 陈贵海, 赵晓芳, 等. 基于数据挖掘技术的中药专利复方治疗抑郁症用药规律分析 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2822-2824.
- [16] 小林义典. 白术精油的抗抑郁作用 [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(5): 297.
- [17] 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究 [D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [18] 宫文霞, 周玉枝, 秦雪梅, 等. 白术内酯在制备抗抑郁药物中的应用: 中国, CN105582006A [P]. 2016-05-18.
- [19] 周玉枝, 秦雪梅, 高晓霞, 等. 一种逍遥散抗抑郁症提取物的制备方法: 中国, CN102166341A [P]. 2011-08-31.
- [20] 高 耀, 高 丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(12): 1589-1595.
- [21] 何小燕, 陈建丽, 向 欢, 等. 谷氨酸和皮质酮诱导的 PC12 抑郁症细胞模型差异性的 ¹H-NMR 代谢组学研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(2): 245-252.
- [22] 罗 兰, 孙 悦. 白术内酯 III 对神经细胞损伤的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 560-562.
- [23] 王小珍. 白术内酯的提取分离、衍生化及对 PC12 细胞的保护作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [24] 吴思缈, 周黎明. 阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的进展 [J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(1): 36-39.
- [25] 程 容, 成映霞, 朱立鸣, 等. 健脾补肾中药对衰老脑组织中胆碱乙酰转移酶/乙酰胆碱酯酶、单胺氧化酶 B 影响的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(7): 729-731.

- [26] 张均田, 张庆柱. 神经药理学研究技术与方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [27] 冯 星, 王正濂, 林永成, 等. 双白术内酯对A β 1-40致痴呆模型大鼠的作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 949-951.
- [28] 周 畅, 鲍美华, 刘卫平. 双白术内酯对三氯化铝致痴呆模型小鼠的作用研究 [J]. 长沙医学院学报, 2008, 7(15): 26-28.
- [29] 嵇志红, 于新宇. 白术醇提取物对老年小鼠记忆障碍的改善作用 [J]. 大连大学学报, 2015, 36(6): 75-77.
- [30] 高 群, 于新宇. 白术对脑老化小鼠认知能力及相关信号蛋白表达的影响 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2016, 28(2): 1-14.
- [31] 杨 柳. 双白术内酯的分离及其抑制 AChE 的作用机制研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2015.
- [32] 王光伟, 丰 昀, 邱细敏, 等. 白术多糖对大鼠创伤性脑损伤后脑水肿的影响及其机制探讨 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 948-950.
- [33] 王光伟, 丰 昀, 刘永乐, 等. 白术多糖对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用 [J]. 食品科学, 2009, 30(15): 220-222.
- [34] 王光伟, 丰 昀, 刘永乐, 等. 白术多糖对局灶性脑缺血再灌注后诱导型一氧化氮合酶的影响 [J]. 食品科学, 2009, 30(19): 273-275.
- [35] 石 娜, 苏 洁, 杨正标, 等. 白术多糖对D-半乳糖致衰老模型小鼠的抗氧化作用 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(5): 577-584.
- [36] 马庆华, 张鹏霞, 郭红艳, 等. 白术多糖对D-半乳糖致衰大鼠神经细胞抗氧化作用研究 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(12): 1658-1660.
- [37] 林 晓, 张莱娣, 廖小媚, 等. 白术总黄酮提取及其抗氧化活性的研究 [J]. 广州化工, 2015, 43(7): 72-74.
- [38] 李 昕, 何 花, 肖木欣, 等. 白术挥发油对小鼠耐缺氧能力的影响 [J]. 湖南师范大学学报, 2012, 9(3): 17-20.
- [39] Sánchez E C. Mechanisms of action of hyperbaric oxygenation in stroke: A review [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2013, 36(3): 290-298.
- [40] 汲广全. 白术有效成分对巨噬细胞和树状细胞免疫活性的研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [41] 王光伟, 丰 昀, 刘永乐, 等. 白术多糖对大鼠脑缺血再灌注期炎症反应的影响 [J]. 食品科学, 2009, 30(9): 216-218.
- [42] Broughton B R S, Reutens D C, Sobey C G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 331-339.
- [43] 胡微煦, 向 勤, 文 珠, 等. 白术多糖抗神经细胞缺氧性凋亡的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 84-88.
- [44] Guo L, Le S Y, Wang A H, *et al.* Effect of polysaccharides extract of rhizoma atractylodis macrocephalae on thymus, spleen and cardiac indexes, caspase-3 activity ratio, Smac/DIABLO and HtrA2/Omi protein and mRNA expression levels in aged rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10): 9285-9290.
- [45] 孟文婷, 李东翔, 佟 玲, 等. 缺血性脑卒中的治疗研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10): 1114-1120.
- [46] 闫 琰, 赵革新, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制血小板CD40Ligand 表达的分子机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 245-248.
- [47] 陈一竹, 杨文龙, 郭玲玉, 等. 白术内酯 3 抗血小板作用及其机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 514-517.
- [48] 陈一竹, 杨文龙, 郭玲玉, 等. 白术内酯 II 抗血小板作用及对血小板中蛋白激酶B磷酸化水平的影响 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(11): 18-21.