

中药抗阿尔茨海默病的作用及其机制研究进展

田文国^{1,2}, 王春芳^{1,2}, 陈金鹏^{2,3,4}, 刘毅^{2,3,4}, 盖晓红^{2,3,4}, 任涛^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 阿尔茨海默病是目前威胁老年人健康与生存的主要疾病之一。随着中国人口老龄化逐渐加深, 其发病率和死亡率也在逐年升高。阿尔茨海默病发病机制的病理过程十分复杂, 多种机制参与其中, 而中药具有多成分、多途径、多靶点的作用特点, 对于具有复杂病理机制的阿尔茨海默病具有独特的治疗优势和潜力。以中药防治阿尔茨海默病为切入点, 对近年来单味中药及其有效部位、有效成分和中药复方抗阿尔茨海默病作用机制的相关研究进展进行综述, 以期对中药治疗阿尔茨海默病提供理论依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 远志皂苷; 人参皂苷; 钩藤碱; 丹参酮 II_A; 五味子乙素; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)10-3195-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.030

Research progress on anti-Alzheimer's disease and mechanism of traditional Chinese medicine

TIAN Wen-guo^{1,2}, WANG Chun-fang^{1,2}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, LIU Yi^{2,3,4}, GAI Xiao-hong^{2,3,4}, REN Tao^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin 300462, China

Abstract: Alzheimer's disease is one of the major diseases currently threatening the health and survival of older people. With the aging of China's population, its morbidity and mortality are also increasing year by year. The pathogenesis of Alzheimer's disease is complex, with multiple mechanisms involved. With multi-component, multi-pathway and multi-target action characteristics, traditional Chinese medicine has unique therapeutic advantages and potential for Alzheimer's disease which has complex pathological mechanisms. This paper focuses on the prevention and treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine. Research progress on anti-Alzheimer's disease and mechanism of single traditional Chinese medicine and their active fractions, active constituents, and traditional Chinese medicine compound were reviewed in this paper, in order to provide reference for anti-Alzheimer's disease of traditional Chinese medicine.

Key words: Alzheimer's disease; tenuigenin; ginsenoside; rhynchophylline; tanshinone II_A; schisandrin B; mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以认知功能障碍和记忆损害为特征的原发性中枢神经系统疾病, 患者主要集中在中老年期, 临床上多表现为记忆减退、语言障碍、定向障碍、情绪失控及

行为失调等, 以致患者生活无法自理, 甚至会危及生命^[1]。目前对 AD 的发病机制存在多种学说, 研究主要指向其与自由基损伤、神经细胞凋亡、神经递质紊乱、 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积、Tau

收稿日期: 2022-02-05

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003936)

作者简介: 田文国, 硕士研究生, 研究方向为药物分析与质量标志物研究。E-mail: tian_wen_guo@163.com

*通信作者: 田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

蛋白磷酸化等有关,病理特征主要表现为脑内神经炎症、特定脑区域神经元和突触丢失、大脑皮层含有大量的老年斑及神经原纤维缠结^[2]。在中国古代医籍中类似 AD 的描述常见于呆证、健忘、语言错乱等病症^[3],中医辨证论治常将其与心、肝、脾、肾相联系,认为气血亏虚,则神明失养;瘀血阻窍,则脑脉痹阻;痰浊上蒙,则清窍被阻;肾精不足,则髓海失养^[4]。

目前临床上治疗 AD 的药物主要为中枢胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀、加兰他敏、多奈哌齐、石杉碱甲和 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体拮抗药如美金刚^[5]。但随着 AD 病情的加重,能释放乙酰胆碱的神经元会越来越少,所以目前这些药物并不能逆转 AD 的病情进展,在临床上的应用具有一定的局限性。而现代药理研究表明,中药药效物质可通过抑制神经元凋亡、减少 A β 生成、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、降低神经炎症反应、抗氧化应激、调节神经递质、改善线粒体功能、改善血脑屏障的通透性、调节胰岛素信号通路、调节肠道菌群等多途径干预 AD 发病进程,不良反应少,近年来在防治 AD 中起到了越来越重要的作用。

单味中药是传统中药方剂的基本组成单位,有效部位可以视为一个小复方,体现了中药多成分、多靶点、多途径的药效特点,有效成分则体现了药物发挥作用的最基础物质,而中药复方是中医临床用药的主要形式。所以本文以中药抗 AD 的作用机制为切入点,综述了近年来单味中药及其有效部位、有效成分和中药复方抗 AD 作用机制的相关研究进展,以为中药治疗 AD 提供理论依据。

1 单味中药及其有效部位

单味中药是传统中药方剂的最基本组成单位,有效部位则可以视为一个小复方,它既能体现中药多成分、多靶点、多途径发挥药效的特点,又能使药物有效成分更加富集,从而增强疗效。在治疗 AD 的中药中,安神类、补虚类、平肝息风类、清热类、活血化瘀类、收涩类已有研究文献报道^[4],如远志、人参、钩藤、栀子、丹参、五味子等,现代药理研究发现这些单味中药及其有效部位对 AD 具有较好的治疗效果。

1.1 远志及其有效部位

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根,最早见于《神农本草经》,因其有助于智力发育而得名。远志

具有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿的功效,可应用于治疗健忘、神智失常等大脑中枢渐退性疾病,其抗 AD 作用主要涉及到调节神经递质、抗炎、抗氧化应激、抑制大脑神经元凋亡等。曹杜娟等^[6]用远志水煎液 0.50、0.25 g/mL,连续 ig *D*-半乳糖致衰老和定向注射鹅膏蕈氨酸建立雄性 Wistar AD 大鼠模型 2 周,结果表明,远志水煎液可改善 AD 大鼠的学习记忆能力,其抗 AD 机制为可使 AD 大鼠海马体海马突触传递长时程增强,表明远志可通过调节神经递质改善 AD 病症。此外,彭芳等^[7]研究发现雄性淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 模型 AD 小鼠连续 3 个月 ig 远志 75% 乙醇提取物 50、100、200 mg/(kg·d),研究结果表明,其可调节 AD 小鼠脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/BDNF 酪氨酸激酶受体 B (tyrosine receptor kinase B, Trk B) 信号通路及减少 A β 沉积,进而到抗 AD 作用。除上述作用机制外,还有研究表明,远志还可通过维护 AD 大鼠海马神经元正常生长^[8],调节下丘脑-垂体-肾上腺轴^[9],降低脑组织炎症损伤及抑制 Tau 蛋白过度磷酸达到抗 AD 的作用^[10-11],以上研究提示远志可通过多种作用机制达到抗 AD 的治疗效果。

1.2 人参及其有效部位

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,《神农本草经》将其列为上品,其具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智的功效,有良好的抗衰老及调节神经系统功能的作用,现代药理研究表明其抗 AD 作用主要涉及到抗氧化应激、抗炎、调节神经递质、抑制大脑神经元凋亡等。如闫伟^[12]发现 62.5 μ g/mL 人参水提取物可通过抑制乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性和对人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 起保护作用,达到抗 AD 作用。Zhao 等^[13]研究了人参总皂苷对老龄 C57BL/6J 雄性小鼠的记忆力影响,实验表明 AD 小鼠连续 ig 人参总皂苷 0.028%、0.056%、0.112% 4 个月,1 mL/d,可改善老龄小鼠的认知功能损伤,其机制与增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性有关,表明人参皂苷可通过抗氧化应激发挥神经保护作用。以上数据证实,人参可发挥多途径抗 AD 作用,且人参总皂苷可能为抗 AD 的主要活性成分。

1.3 钩藤及其有效部位

钩藤为茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil.或无柄果钩藤 *U. sessilifrudus* Roxb.的干燥带钩茎枝,功效为清热平肝、息风定惊,现代药理实验证明其抗 AD 机制主要涉及调节神经递质、抑制氧化应激、抗神经细胞凋亡等。Shin 等^[14]利用 5 个 AD 相关基因家族突变的转基因 AD 模型小鼠实验,研究发现,AD 小鼠 ig 钩藤水煎液 400 mg/kg,隔 1 d 1 次,连续 4 周可显著缓解 AD 小鼠 A β 沉积及 A β 介导的神经病理。苏华等^[15]用三氯化铝 (AlCl₃) 诱发斑马鱼 AD 模型,实验结果表明 28 °C 的养鱼用水中钩藤总生物碱 33 μ g/mL 可明显提高 AD 斑马鱼的运动功能和反应能力,此外,还有研究显示钩藤可通过抑制诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达,进而减轻神经炎症反应^[16],钩藤总生物碱还可通过抑制 AChE 活性^[17]及神经原纤维形成^[18],发挥多途径抗 AD 效果,并提示其有望开发为中枢 AChE 抑制剂。

1.4 栀子及其有效部位

栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实,具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒的功效。现代研究发现栀子可缓解 AD 病症,其抗 AD 机制主要涉及调节神经递质、抗炎、抗神经细胞凋亡等。张锐等^[19]利用网络药理学研究栀子抗 AD 作用机制,分子对接表明 60% 以上的栀子有效成分可与 AD 相关靶点结合,显示了栀子防治 AD 的良好前景。左月明等^[20]研究了栀子 70% 乙醇提取物对 ip 半乳糖与结扎双侧颈总动脉及脑室注 A β 的多因性 AD (heterogeneity/multi-factors Alzheimer's disease, H/MAD) 模型大鼠的学习记忆影响,结果发现 AD 大鼠 ig 70% 乙醇提取物 [1.05 g/(kg·d)],可有效提高 AD 大鼠的学习记忆能力,同时 AD 模型大鼠显示血清中过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活力增强, AChE 含量降低,表明其可通过增强 CAT 的活力和降低 AChE 含量,证实了栀子通过调节神经递质达到抗 AD 作用。

1.5 丹参及其有效部位

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge.的干燥根和根茎,具有通经止痛、凉血消痈、活血祛瘀、清心除烦的功效,丹参对 AD 具有多种

神经保护作用,如抑制氧化应激、抗神经细胞凋亡、抗炎等。张明勇^[21]将 A β ₁₋₄₂ 多肽单体采用 4 °C 孵育 24 h 成功制备得到 A β ₁₋₄₂ 寡聚体,用 10 μ mol/L A β ₁₋₄₂ 寡聚体诱导细胞损伤,建立 AD 细胞模型,实验结果表明丹参水煎液 100 μ g/mL 能显著地提高模型细胞的活性,表明其有神经保护作用。张淑玲等^[22]观察丹参总多糖对 APP 小鼠模型的作用机制,发现小鼠 ig 丹参多糖低、中、高剂量 [50、100、200 mg/(kg·d)] 60 d 后可有效降低 AD 小鼠大脑细胞凋亡相关因子 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的表达,提示丹参多糖抗 AD 机制可能为通过抑制氧化应激,进而减少神经元的凋亡,发挥神经保护作用。

1.6 五味子及其有效部位

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.的干燥成熟果实,习称“北五味子”,具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功效。其抗 AD 机制主要包括抑制氧化应激、抗神经细胞凋亡、抗炎等,如刘国辉等^[23]采用 D-半乳糖诱导建立 AD 大鼠模型,ig 五味子水提液 2 mL/(kg·d),连续 40 d,结果发现,五味子可使下丘脑丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量降低, SOD 活性升高,下丘脑切片中淀粉样沉淀较少,由此推测五味子抗 AD 的作用机制涉及抑制自由基损伤。五味子多糖及五味子总木脂素为五味子抗 AD 的主要有效部位,Xu 等^[24]研究发现,五味子多糖 260 mg/(kg·d) 可显著改善 A β ₁₋₄₂ 诱导 AD 小鼠的认知功能和组织病理学改变,减少 A β 的沉积,下调促炎细胞因子的表达和海马胶质细胞的活化。而五味子总木脂素可通过上调 Bcl-2 基因表达,降低 Caspase-3 和 Bax 基因表达,进而抑制 A β 所致的神经元细胞凋亡,改善 AD 病症^[25]。提示五味子及其有效部位具有良好的抗 AD 应用前景。

除上述单味中药及其有效部位外,近年来还有一大批单味中药被发现具有抗 AD 活性,为抗 AD 中药的开发提供了巨大的资源库,见表 1。

2 中药有效成分

中药有效成分是中药发挥作用的物质基础,随着中药提取分离技术取得了一定的进展,发现中药远志中远志皂苷、人参中人参皂苷类及其糖肽类、钩藤中钩藤碱和异钩藤碱、栀子中栀子苷和西红花

表 1 抗 AD 的中药及其作用机制

Table 1 Traditional Chinese medicines against AD and their mechanisms

中药	功效	主要活性成分	作用机制	文献
淫羊藿	补肾阳、强筋骨、祛风湿	淫羊藿苷、淫羊藿次苷II	改善胆碱能系统的损伤、降低氧化应激、抑制 A β 产生	26-27
山茱萸	补益肝肾、收涩固脱	山茱萸多糖、山茱萸环烯醚萜苷	减少 Tau 蛋白的过度磷酸化和神经细胞毒性	28-29
肉苁蓉	补肾阳、益精血、润肠通便	肉苁蓉多糖、肉苁蓉总苷	维持脑内乙酰胆碱的正常水平、提高抗氧化能力	30-31
当归	补血活血、调经止带、润肠通便	当归多糖	抑制内质网应激、减少神经细胞凋亡、改善胆碱能神经递质、提高抗自由基氧化能力	32-33
熟地黄	滋补肝肾、益精填髓	熟地黄多糖、梓醇	抗氧化作用、调节血脑屏障的通透性	34-35
黄芪	补气固表、托毒排脓、利尿、生肌	黄芪多糖	提高神经元自噬活性、下调细胞凋亡、减少脑内 A β 沉积、促进神经细胞功能恢复	36-37
吴茱萸	散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻	吴茱萸碱、去氢吴茱萸碱	抑制海马神经细胞凋亡、拮抗 A β 沉积、抑制炎症介质的释放	38-40
黄精	补气养阴、健脾、润肺、益肾	黄精多糖	能增加突触数量，减轻突触变性，改善突触界面结构重塑	41
苦参	清热燥湿、杀虫止痒、利尿	苦参碱、氧化苦参碱	减少神经细胞凋亡、抑制脑组织炎性	42-43
灵芝	补气安神、止咳平喘	灵芝多糖	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、减轻超微结构的损伤	44

苷及藏红花色素、丹参中丹参酮 II_A 及丹参酚酸 A、五味子中五味子乙素和五味子醇甲及五味子酸性多糖等多种有效成分在治疗 AD 中具有明显的治疗作用，已成为抗 AD 领域的研究热点。

2.1 远志皂苷

远志皂苷是远志的主要活性成分，目前远志皂苷被广泛应用于远志益智机制的研究中，如刘莹等^[45]观察远志皂苷对转 *tau* 基因果蝇 AD 模型的影响，实验结果显示使用 2%远志皂苷培养基连续喂养 5 d，能提高转 *tau* 基因果蝇 AD 模型的运动和记忆能力，且可延长其寿命，提示远志皂苷可调节 Tau 蛋白表达，减轻 AD 病症。另有研究发现，在 APP/早老蛋白 1 (presenilin 1, *PS1*) 转基因 4 个月大雄性 AD 小鼠中，连续 ig 低、中、高剂量 [20、40、80 mg/(kg·d)] 细叶远志皂苷 3 个月，发现低、中、高剂量细叶远志皂苷均可逆转 AD 小鼠海马区神经元凋亡，进而改善小鼠的学习记忆能力，推测其抗 AD 机制与抑制线粒体膜电位丢失进而逆转神经元凋亡有关^[46]。以上报道表明远志皂苷可通过抑制氧化应激及改善线粒体功能等多途径发挥抗 AD 作用，提示其具有潜力开发为抗 AD 治疗药物。

2.2 人参皂苷类及糖肽类

人参作为传统的安神益智类中药，其抗 AD 有效成分主要指人参皂苷类及糖肽类，已有大量文献证实其抗 AD 疗效。如 Wang 等^[47]研究了人参皂苷 Rg₁ 对慢性拘束应激 AD 雄性小鼠的影响，结果表明，连续 ig 人参皂苷 Rg₁ 2、5 mg/(kg·d) 8 周能降低小鼠额叶皮层活性氧化物的生成，进而减轻神经元氧化损伤。Quan 等^[48]观察人参皂苷 Rg₁ 对 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 模型大鼠海马组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 和胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 表达的影响，发现 ip 10 mg/(kg·d) 人参皂苷 Rg₁ 28 d 可显著改善 AD 大鼠的学习记忆功能，减轻海马组织病理异常，降低 A β 水平，提高 PPAR γ 和 IDE 表达，达到抗 AD 作用。还有研究发现人参皂苷 Rg₅ 可改善链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导 AD 大鼠的空间学习记忆能力，研究表明，高剂量 [20 mg/(kg·d)] 人参皂苷 Rg₅ 组连续给药 28 d，能显著降低 STZ 诱导 AD 大鼠大脑皮层及海马中 AChE 活性和抑制促炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α) 水平, 表明人参皂苷 Rg_5 可通过调节胆碱能系统、降低神经炎症反应进而改善 AD 病症^[49]。此外, 人参皂苷 Re 、 Rd 在促进神经元分化, 改善胆碱能系统中也发挥了重要作用^[50]。除人参皂苷具有抗 AD 作用外, 还有研究表明连续 ip 人参糖肽-6 高、中剂量 [160、80 mg/(kg·d)] 35 d, 可显著改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 大鼠, 其机制可能为通过抑制炎症反应, 从而减少 AD 大鼠老年斑的形成, 达到改善 AD 的效果^[51]。以上研究报道证实了人参多种皂苷具有广泛的抗 AD 活性, 且在人参总皂苷中含量最高的人参皂苷 Rg_1 可发挥多途径抗 AD 疗效, 提示其可作为抗 AD 单体药物。

2.3 钩藤碱和异钩藤碱

钩藤的主要活性成分为生物碱类, 主要有异钩藤碱、钩藤碱、毛钩藤碱、去氢毛钩藤碱等, 其中以异钩藤碱和钩藤碱的含量最高, 对神经元有良好的保护作用。研究表明, 分别用钩藤碱和异钩藤碱 10、50 $\mu\text{g/mL}$ 预处理 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞, 显著提高了 PC12 细胞活力^[52], 其神经保护作用可能是通过抑制细胞内钙超载和 Tau 蛋白过度磷酸化介导的, 而且异钩藤碱还可通过抑制 PC12 细胞氧化应激反应和细胞凋亡的线粒体信号通路^[53], 进而影响 AD 病程进展。以上研究提示异钩藤碱及钩藤碱可作为治疗 AD 及其他中枢神经系统的潜在疗效药物, 为将来作为治疗中枢神经系统疾病的有效药物提供科学依据。

2.4 栀子苷、西红花苷及藏红花色素

栀子苷是栀子中含有的一种环烯醚萜苷类化合物, 具有多种药理活性, 如降血糖、抗炎、抗肿瘤、神经退行性疾病等作用, 被视为栀子主要的抗 AD 活性成分, 董璐萌^[54]采用 APP/PS1/Tau 蛋白三转基因 AD 模型小鼠研究栀子苷抗 AD 机制, 结果显示, 连续 ig 栀子苷 100 mg/(kg·d) 8 周, 小鼠海马神经糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 蛋白表达水平显著降低, *Bcl-2* 基因表达水平上调, 提示栀子苷能够通过减少 $A\beta$ 沉积、抑制 Tau 蛋白磷酸化和抗神经元凋亡达到抗 AD 的目的。陈安春等^[55]采用 AlCl_3 建立 AD 大鼠模型, 连续 ip 栀子苷高剂量溶液 90 mg/(kg·d) 70 d, 苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 检测海马细胞形态变化, 结果表明栀子苷对大鼠海马组织的损伤有抑制作用, 进而达到抗 AD 作用。此外, Morelli 等^[56]研究发现栀子中西红花苷可通过抑制

$A\beta$ 聚集, 减轻 $A\beta$ 的神经毒性进而发挥抗 AD 作用。藏红花色素 GJ-4 是从栀子中提取分离出的一种藏红花色素富集的活性成分, 臧彩霞等^[57]发现其也能提高 AD 小鼠的空间探索和学习记忆能力, 其作用机制为抑制大脑皮层及海马神经元的凋亡和小胶质细胞的激活。以上研究表明除栀子苷外, 栀子西红花苷及藏红花色素 GJ-4 在治疗 AD 等中枢神经系统疾病方面也具有有良好的应用前景。

2.5 丹参酮 II_A 及丹参酚酸 A

丹参的主要活性成分为丹参酮类, 有抗炎、抗氧化、调节细胞凋亡等药理作用, 近年来研究发现, 丹参酮类在 AD 的预防和治疗中表现出了潜在价值和巨大前景, 其中丹参酮 II_A 在抗 AD 作用中处于首要地位。蒋平等^[58]采用 $A\beta$ 蛋白注射法建立 AD 大鼠模型, 连续 ig 丹参酮 II_A 50 mg/(kg·d) 15 d, 发现其可降低 AD 大鼠颞叶中基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP-2) mRNA 及 iNOS 的表达, 进而改善 AD 大鼠的学习记忆能力, 提示其机制为通过抑制氧化应激来实现的。还有研究发现, 在 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠模型中, 持续 ip 丹参酮 II_A 8 mg/(kg·d) 30 d, 丹参酮 II_A 组能显著抑制 NF- κB 的活性, 减少星形胶质细胞的增殖, 激活 SOD 进而减少超氧化物的生成, 发挥抗 AD 作用^[59]。此外, 还有研究发现丹参酚酸 A 可显著抑制 $A\beta$ 的自聚集和预先分解神经原纤维缠结, 通过螯合金属离子减少活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的形成, 达到抗 AD 的效果^[60]。以上研究表明, 丹参酮 II_A 及丹参酚酸 A 在防治 AD 方面起到了一定的作用。

2.6 五味子乙素、五味子醇甲及五味子酸性多糖

五味子的成分主要有木脂素、有机酸、挥发油和多糖等, 在木脂素中, 五味子乙素、五味子醇甲及多糖类五味子酸性多糖具有抗氧化、保护神经元等药理作用。李佳芮等^[61]研究发现, 五味子乙素能改善 D-半乳糖和氢溴酸东莨菪碱诱导的 AD 小鼠学习记忆能力, 研究表明, 连续 ip 五味子乙素 0.5 g/(kg·d) 30 d, HE 染色显示 AD 小鼠海马神经细胞水肿明显减轻, 流式细胞术显示凋亡细胞明显减少, 免疫印迹法与免疫组织化学显示 Bax、C 型 Caspase-3 (C-Caspase-3)、C 型 Caspase-9 (C-Caspase-9) 蛋白的表达明显降低, 提示五味子乙素抗 AD 机制与抑制神经细胞凋亡有关。李贺等^[62]观察五味子酸性多糖对 $A\beta_{25-35}$ 致 AD 模型小鼠学习记忆能力的改善作用,

发现连续 ig 五味子酸性多糖 20 mg/(kg·d) 14 d, 免疫印迹法检测结果表明小鼠海马组织中磷酸化蛋白 TauSer199、TauSer396、TauSer404 及 GSK-3 β 表达水平明显降低, 提示五味子酸性多糖抗 AD 作用与其降低海马组织中 Tau 蛋白磷酸化水平有关。此外,

还有研究表明五味子醇甲可通过抗氧化作用防治 AD, 其机制可能与降低 ROS 含量、下调晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 蛋白表达有关^[63-64]。除上述中药有效成分外, 其他中药有效成分对 AD 的作用见表 2。

表 2 抗 AD 的中药有效成分及其作用机制

Table 2 Active constituents of traditional Chinese medicine against AD and their mechanisms

有效成分	来源	作用机制	文献
巴戟甲	巴戟天	提高抗氧化能力、调节脑能量代谢、改善胆碱能系统损伤、抑制大脑神经元凋亡	65-67
姜黄素	姜黄	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抗氧化、改善线粒体功能、抑制神经细胞凋亡	68-69
丹皮酚	牡丹皮	抗氧化、抗 AChE 活性	70
三七皂苷	三七	抗氧化应激、调节肠道菌群	71-72
酸枣仁皂苷	酸枣仁	减少 A β 聚集、降低 Tau 蛋白磷酸化、抑制神经元的凋亡	73-74
银杏内酯	银杏	抗细胞凋亡、减少炎症因子的释放	75
天麻素	天麻	减少 A β 沉积、抗氧化应激、抗炎	76-77
红景天苷	红景天	保护神经突触、抑制神经炎症	78-79
蛇床子素	蛇床子	抑制 APP 表达、降低 A β 表达、促进神经干细胞分化为神经元、对神经元突触保护	80-82
积雪草苷	积雪草	抑制炎症因子表达、减少 A β 沉积	83-84

3 中药复方

中药复方及其制剂是目前中医临床用药的主要形式, 凝聚了世代医者的智慧经验总结, 是中医药宝库的精华部分。研究发现许多经典名方和现代中药复方制剂具有较好的防治 AD 的作用, 如补肾益智方、六味地黄汤、黄连解毒汤、地黄饮子、补阳还五汤、涤痰汤等。

3.1 补肾益智方

补肾益智方由枸杞、党参、山萸肉、白术、熟地、益智仁、郁金、当归、石菖蒲、远志、川芎 11 味药组成, 具有补肾健脑、活血益气、醒脑开窍等功效, 在干预老年遗忘型轻度认知障碍中取得了较好的临床效果^[85]。Hou 等^[86]通过 D-半乳糖加鹅膏蕈氨酸 (ibotenic acid, IBO) 建立了大鼠 AD 模型, 实验发现, ip 补肾益智方低、中、高剂量 [1.46、2.92、5.84 g/(kg·d)] 连续 4 周, 可改善 AD 大鼠学习记忆能力, 其作用机制可能为通过调节神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 信号通路及中枢胆碱能系统等途径发挥抗 AD 作用。Cai 等^[87]利用系统药理学研究补肾益智方对 APP/PS1 AD 模型小鼠认知功能障碍的治疗作用, 发现其可通过调节 A β 代谢和抑制神经元凋亡来实现抗 AD 作用。此外, 还有研究表明, 补肾益智方还能够通过减轻氧化应

激反应, 抑制大脑炎症反应, 从而达到改善 AD 症状的作用^[88-89]。

3.2 六味地黄汤

六味地黄汤中含有茯苓、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、熟地黄 6 味中药, 具有滋阴补肾的功效, 因其可治疗肾阴虚引起的相关症状, 还可以起到降血糖的作用, 并且其在保护神经系统方面有一定影响, 可增强机体免疫力, 改善自由基代谢和大脑功能, 所以适用于 AD 患者。李孟宇^[90]利用 10 月龄雄性 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠研究六味地黄汤抗 AD 机制, 实验表明, 连续 ig 六味地黄汤 10 g/(kg·d) 117 d 后, 可增加 AD 小鼠海马 CA3 区尼氏小体数量, 降低 AD 小鼠脑中小胶质细胞活化和增加神经元数量, 发挥神经保护作用。此外, 还有研究表明, 该复方中地黄糖苷还可通过调节免疫系统和肠道菌群的紊乱进而改善认知功能障碍, 达到治疗 AD 的效果^[91-92]。

3.3 黄连解毒汤

黄连解毒汤为清热解毒代表方剂, 由黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味中药组成。现代药理学研究表明, 其具有预防神经元损伤、延长睡眠时间和抑制免疫反应等多种功能^[93]。Gu 等^[94]发现大鼠连续 ig 黄连解毒汤 3.5 g/(kg·d) 1 周, 可上调注射 D-半乳糖

和 A β ₂₅₋₃₅-IBO AD 大鼠外周系统 AMP-活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、SOD 及转录沉默信息调节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 水平, 下调 MDA 含量, 其治疗 AD 的潜在机制与缓解氧化应激、抗炎、调节神经递质和能量代谢有关。冯佩^[95]探讨黄连解毒汤对 APP/PSI 双转基因 AD 模型小鼠影响, 结果表明, 连续 ig 黄连解毒汤 433 mg/(kg·d) 6 个月, 可显著抑制 AD 小鼠脑内 APP 基因表达, 阻止 A β 沉积, 表明其具有较好的预防及治疗 AD 作用。除上述机制外, 还有研究表明, 黄连解毒汤可通过抑制肠道失调和脂质代谢紊乱及相关的 A β 积累, 调节脑-肠轴进而逆转认知障碍^[96]。

3.4 地黄饮子

地黄饮子由肉苁蓉、巴戟天、熟地黄、山茱萸、附子、肉桂、麦冬、石斛、五味子、远志、石菖蒲、茯苓、薄荷、生姜、大枣 15 味药组成, 具有补肾填精、化痰开窍的功效。临床研究表明, 地黄饮子可明显改善 AD 患者的认知功能, 且不良反应少^[97]。张丽等^[98]研究表明, AD 患者 po 地黄饮子复方颗粒剂 1 剂/d, 治疗 3 个月, 免疫印迹法检测发现 AD 患者血清 Notch1 信号蛋白及解整合素-金属蛋白酶 10 (A-disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10) 显著上升、 β 类淀粉前体蛋白内切酶 1 (β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE1) 显著下降, 酶联免疫吸附测定检测血清学丙醛浓度降低, 表明其抗 AD 机制可能为增加 Notch1 促进神经再生, 上调 ADAM10、降低 BACE1 浓度以促进 APP 分解, 达到抗 AD 作用。此外, 地黄饮子还可通过保护线粒体免受病理损伤而改善 APP/PS1 模型 AD 小鼠的认知功能和能量代谢^[99]。

3.5 补阳还五汤

补阳还五汤由黄芪、赤芍、川芎、当归、地龙、桃仁、红花 7 味药组成, 具有补气、活血、化瘀通络的功效。临床对 AD 患者应用补阳还五汤治疗, 发现其能显著提高 AD 患者的认知功能及活动能力, 治疗效果显著^[100]。费洪新等^[101]利用雄性 APP/PSI 双转基因小鼠研究补阳还五汤对 AD 小鼠的作用机制, 发现连续 ig 补阳还五汤高、中剂量 [37.06、18.53 g/(kg·d)] 28 d 后, 海马 CA1 区、CA3 区神经元形态明显改善, 其抗 AD 机制可能为维持 AD 小鼠海马神经元形态结构, 降低 A β , 从而起到抗 AD 的作用。此外, 补阳还五汤高、中剂量还可

以有效抑制 APP/PSI 双转基因 AD 小鼠海马组织中凋亡因子的表达, 减少海马神经细胞的凋亡, 从而提高 AD 模型小鼠的学习记忆能力^[102]。另有研究发现, 补阳还五汤还能通过 RAGE/低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 通路调节 24 μ mol/L A β ₂₅₋₃₅ 建立的 AD 大鼠模型的 A β 代谢, 发挥抗 AD 作用^[103], 且补阳还五汤还可通过改善血脑屏障通透性, 发挥抗 AD 作用^[104]。

3.6 涤痰汤

涤痰汤由天南星、半夏、枳实、茯苓、橘红、石菖蒲、人参、竹茹、甘草 9 味药组成, 其功效为化痰开窍, 因而可减轻 AD 患者的记忆障碍。研究表明, 海马定位注射 A β ₁₋₄₂ 雄性 SD 模型 AD 大鼠连续 ig 涤痰汤 10 mg/(kg·d) 4 周, 可通过激活磷酸酯酶 2A (phosphoesterase 2A, PP2A)、抑制 GSK-3 β 表达, 从而减轻 AD 大鼠 Tau 蛋白的过度磷酸化, 发挥神经保护作用^[105]。彭静等^[106]研究涤痰汤对 D-半乳糖诱导的 AD 模型大鼠的影响, 结果发现连续 ig 涤痰汤低、高剂量 [4.275、8.55 g/(kg·d)] 4 周, AD 大鼠 GSH-Px 水平和抗氧化能力较模型组明显上升, 表明其也可通过对氧自由基清除达到抗 AD 的效果。此外, 还有研究表明涤痰汤通过减少 AD 模型大鼠大脑 A β 的生成, 从而发挥神经保护作用^[107]。除上述复方外, 其他中药复方对 AD 的治疗也具有较好的疗效, 见表 3。

4 结语与展望

中药作为我国宝贵的医疗文化遗产, 资源十分丰富, 有着悠久的历史。中医一直强调整体论和辨证法, 在治疗上具有多途径、多靶点、多层次的特点。目前中药在预防和治疗 AD 方面已积累了丰富的理论和大量的宝贵经验, 中药防治 AD 的优势在于中药多靶点调控可能比单靶点拮抗剂更具有优势, 并且中药多成分可发挥多种协同作用, 能降低药物的不良反应。

本文围绕中药抗 AD 的作用及其机制研究, 综述了中药可通过抑制神经元的凋亡、减少 A β 的生成、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、降低神经炎症反应、抗氧化应激、调节神经递质、改善线粒体功能、调节血脑屏障、调节胰岛素信号通路、调节肠道菌群等发挥抗 AD 作用, 对病情渐进加重, 难以逆转的这种慢性中枢神经系统疾病, 可延缓其病程发展, 极大地减轻患者家庭和社会的经济负担, 提高患者

表 3 抗 AD 的中药复方的功效及作用机制

Table 3 Compound Chinese medicine against AD and their effects and mechanisms

复方	组成	功效	作用机制	文献
还脑益聪方	制首乌、人参、石菖蒲、黄连、川芎	补肾益气、活血解毒	抑制脑组织 β 淀粉样蛋白、降低 Tau 蛋白的过度磷酸化	108-109
开心散	远志、人参、茯苓、石菖蒲	安神、补气、利湿化浊	抑制 A β 对细胞的毒性损伤、促进脑内神经元再生	110-111
远志散	远志、石菖蒲、白茯苓、人参、黄连	益气、化痰、开窍	抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化	112-113
健脑益智汤	制首乌、枸杞、党参、五味子、田三七、山萸肉、当归、丹参、白芍、淫羊藿	滋补肝肾、补脾养血、活血化痰、健脑益智	影响自由基水平、减少海马细胞凋亡	114-115
黄精丸	黄精、当归	补肾填精、益气养阴、活血化痰、健脾润肺	抑制神经元 Tau 蛋白过磷酸化、保护海马神经、增强脑内抗氧化系统功能、降低神经炎症反应	116-117
二精丸	黄精、枸杞子	滋阴、养肾、益智	促进脑内神经突触间传递、调节神经递质	118-119
黑逍遥散	熟地黄、柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、生姜、甘草、薄荷	充养神窍、通利脑络	抑制氧化应激和 Tau 蛋白异常磷酸化	120-121
逍遥散	柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草、生姜、薄荷	疏肝解郁、养血健脾	抗氧化应激、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化	122-123
四君子汤	党参、茯苓、白术、炙甘草	益气健脾	改善中枢的能量代谢紊乱、调节线粒体复合体活性及单磷酸腺苷活化蛋白激酶表达	124
天芪益智颗粒	红景天、红芪	通络活血、升阳益气	调节能量代谢、氧化应激、神经传递、细胞凋亡、细胞骨架及神经营养蛋白的表达	125-126
益肾化浊方	淫羊藿、女贞子、肉苁蓉、川芎、石菖蒲、制首乌	补肾益髓、化痰祛瘀	减轻 A β 诱发的神经毒性、维护大脑神经元正常生长	127-129
益智聪明汤	人参、茯苓、制首乌、肉苁蓉、益智仁、知母、菖蒲、远志、川芎、赤芍、牛膝	健脾益肾填精、除痰、化痰	抑制 Tau 蛋白磷酸化的表达、减少神经元的损伤	130-131
参芪醒脑方	人参、黄芪、黄芩	益气健脾、活血化痰、安神益智、解毒通络	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化和炎症反应、降低脑内 AChE 水平	132-134
安神定志方	远志、石菖蒲、茯神、茯苓、龙齿、党参	安神定志、化痰镇惊	抑制神经炎症反应、调控 Tau 蛋白的磷酸化水平	135
肾脑复元汤	熟地黄、山茱萸、山药、黄芪、红景天、牡丹皮、当归尾、赤芍、地龙、丹参、川芎	益肾生髓、活血通络	抑制海马神经元凋亡	136

的生活质量，因而具有良好的应用开发前景。但目前中药抗 AD 的研究还存在着亟待解决的关键问题。首先，中药有效成分复杂多样，可以作用于多个靶点和多个信号通路，各成分关系有待明确，致使很多中药抗 AD 的作用疗效稳定性不佳。其次，AD 是一种慢性神经退行性疾病，其病理过程复杂，

受多种因素影响，中药抗 AD 机制研究起步较晚，目前主要保持在体外和动物实验研究阶段，因此，要注意药理实验与临床验证相结合，推动中药抗 AD 的临床应用。再者，传统的药理实验方法，如免疫印迹法或测量单一的酶活性，往往不足以阐明中药疗效，为了解决这一问题，一些组学技术包括蛋

白质组学和代谢组学等的发展,可系统地研究中药抗 AD 的整体效应。相信随着运用现代科学技术和理论,加强多学科、交叉研究的合作,开展更深入的研究,中药治疗 AD 将会取得突破性进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nguyen T T, Giau V V, Vo T K. Current advances in transdermal delivery of drugs for Alzheimer's disease [J]. *Indian J Pharmacol*, 2017, 49(2): 145-154.
- [2] Ahmed T F, Ahmed A, Imtiaz F. History in perspective: How Alzheimer's disease came to be where it is? [J]. *Brain Res*, 2021, 1758: 147342.
- [3] 张占军,王永炎.肾虚-痰瘀-酿毒-病络—中医对老年性痴呆早期发病病机认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(3): 244-246.
- [4] 刘禹. 中药治疗阿尔茨海默病的文献研究 [D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2020.
- [5] Piton M, Hirtz C, Desmetz C, et al. Alzheimer's disease: Advances in drug development [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 65(1): 3-13.
- [6] 曹杜娟,李新毅,郭芬,等.远志对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及在体海马 LTP 的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(8): 661-664.
- [7] 彭芳,崔渊博,宋文颖,等.远志提取物对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的干预效果 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2017, 52(4): 407-412.
- [8] Park H J, Lee K, Heo H, et al. Effects of *Polygala tenuifolia* root extract on proliferation of neural stem cells in the hippocampal CA1 region [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(10): 1324-1329.
- [9] Hu Y, Liao H B, Liu P, et al. A bioactive compound from *Polygala tenuifolia* regulates efficiency of chronic stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Die Pharmazie*, 2009, 64(9): 605-608.
- [10] 耿志辉,宣兆宇,张丽娇,等.中药远志改善 D-半乳糖模型鼠学习记忆能力及其机制研究 [J]. *神经解剖学杂志*, 2010, 26(2): 189-191.
- [11] 穆俊霞,郭锋,崔丽霞,等.远志对阿尔茨海默病大鼠海马神经元 Tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. *山西中医学院学报*, 2013, 14(1): 22-24.
- [12] 闫伟. 人参抗阿尔兹海默症有效成分分析研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2018.
- [13] Zhao H F, Li Q, Li Y. Long-term ginsenoside administration prevents memory loss in aged female C57BL/6J mice by modulating the redox status and up-regulating the plasticity-related proteins in hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2011, 183(2): 189-202.
- [14] Shin S J, Jeong Y, Jeon S G, et al. *Uncaria rhynchophylla* ameliorates amyloid beta deposition and amyloid beta-mediated pathology in 5XFAD mice [J]. *Neurochem Int*, 2018, 121: 114-124.
- [15] 苏华,何飞,韦桂宁,等.钩藤总碱治疗阿尔茨海默病的药理作用研究 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(21): 48-51.
- [16] Shi Z H, Xi Z W, Wang H, et al. The neuroprotective effect of batch-2, an aqueous extract from cat's claw (*Uncaria tomentosa*) on 6-OHDA-induced SH-SY5Y cell damage [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2010, 37(7): 769-778.
- [17] Yang Z D, Zhang D B, Ren J, et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of the total alkaloid from traditional Chinese herbal medicine for treating Alzheimer's disease [J]. *Med Chem Res*, 2012, 21(6): 734-738.
- [18] Xian Y F, Mao Q Q, Wu J C Y, et al. Isorhynchophylline treatment improves the amyloid- β -induced cognitive impairment in rats via inhibition of neuronal apoptosis and tau protein hyperphosphorylation [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 39(2): 331-346.
- [19] 张锐,张季林,李冰涛,等.基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [20] 左月明,蔡妙婷,张忠立,等.栀子提取物对异质性及多因性阿尔茨海默病模型大鼠空间学习记忆的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(9): 2055-2057.
- [21] 张明勇. 丹参防治阿尔茨海默病的细胞代谢组学和跨血脑屏障转运机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [22] 张淑玲,韦玮. 丹参总多糖对阿尔茨海默病小鼠神经保护活性的研究 [J]. *现代中药研究与实践*, 2016, 30(6): 38-41.
- [23] 刘国辉,欧阳芬,卢佳怡,等.五味子对 D-半乳糖致阿尔茨海默病大鼠下丘脑的影响及其作用机制 [J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(12): 1541-1542.
- [24] Xu M J, Yan T X, Fan K Y, et al. Polysaccharide of *Schisandra Chinensis Fructus* ameliorates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 354-365.
- [25] 邵琼,吕露,王艳梅. 五味子总木脂素对阿尔茨海默病模型大鼠记忆障碍的影响 [J]. *国际中医中药杂志*, 2017, 39(11): 1011-1015.
- [26] Li Y, Dai S R, Huang N Q, et al. Icaritin and icariin reduce p-Tau levels in a cell model of Alzheimer's disease by downregulating glycogen synthase kinase 3 β [J].

- Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 355-363.
- [27] 晏灵莉. 淫羊藿次苷 II 减轻阿尔茨海默病模式小鼠学习记忆减退作用及机制研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [28] Yang C C, Li X L, Gao W B, *et al.* Cornel iridoid glycoside inhibits tau hyperphosphorylation via regulating cross-talk between GSK-3 β and PP2A signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 682.
- [29] 苏亚楠, 张晓波, 姚海涛, 等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠认知能力和海马磷酸化-tau 蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3152-3154.
- [30] Wu C R, Lin H C, Su M H. Reversal by aqueous extracts of *Cistanche tubulosa* from behavioral deficits in Alzheimer's disease-like rat model: Relevance for amyloid deposition and central neurotransmitter function [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 202.
- [31] 尹刚, 龚道恺, 刘帮会, 等. 肉苁蓉多糖对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及氧化应激影响的实验研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(6): 504-507.
- [32] 车敏, 安方玉, 王燕, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元内质网应激的影响 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(2): 7-11.
- [33] Du Q, Zhu X Y, Si J R. *Angelica* polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(1): 1-10.
- [34] 付昊, 龙虎, 蔡自建, 等. 熟地黄多糖的体内抗氧化活性研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(4): 57-61.
- [35] 刘晨阳. 梓醇对纤维状 A β_{1-42} 介导的体外血脑屏障的损伤具有保护作用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [36] 贾宁, 张泽, 韩银. 黄芪多糖对 APP/PS1 转基因小鼠认知功能的自噬及凋亡的改善作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3328-3331.
- [37] Lin J, Kang H, Liang J, *et al.* CpG oligonucleotides and *Astragalus* polysaccharides are effective adjuvants in cultures of avian bone-marrow-derived dendritic cells [J]. *Br Poult Sci*, 2015, 56(1): 30-38.
- [38] 韩兆丰, 刘士敏, 刘晓倩, 等. 吴茱萸碱对 AD 模型小鼠的保护作用及学习记忆能力的调节作用 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(6): 28-30.
- [39] Shin K Y, Noh S J, Park C H, *et al.* Dehydroevodiamine·HCl protects against memory impairment and cerebral amyloid- β production in Tg2576 mice by acting as a β -secretase inhibitor [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(8): 935-944.
- [40] Wang D M, Wang C Y, Liu L, *et al.* Protective effects of evodiamine in experimental paradigm of Alzheimer's disease [J]. *Cogn Neurodyn*, 2018, 12(3): 303-313.
- [41] 成威, 李友元, 邓洪波, 等. 黄精多糖对阿尔茨海默病小鼠海马 CA1 区突触界面的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(4): 400-404.
- [42] 丁未尧, 周凯, 谢航, 等. 氧化苦参碱对阿尔茨海默病认知功能障碍的作用研究 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2017, 31(5): 372-374.
- [43] Li J, Cheng X Y, Yang H, *et al.* Matrine ameliorates cognitive deficits via inhibition of microglia mediated neuroinflammation in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Die Pharmazie*, 2020, 75(7): 344-347.
- [44] 李宜培, 王雪银, 陈洁, 等. 灵芝多糖肽对阿尔茨海默病大鼠 β 淀粉样蛋白含量和 tau 蛋白过度磷酸化的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(9): 862-865.
- [45] 刘莹, 刘莉, 关慧波. 远志皂苷对转 tau 基因果蝇阿尔茨海默病模型行为学及寿命的影响 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 234-237.
- [46] Wang L, Jin G F, Yu H H, *et al.* Protective effects of tenuifolin isolated from *Polygala tenuifolia* Willd roots on neuronal apoptosis and learning and memory deficits in mice with Alzheimer's disease [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11): 7453-7460.
- [47] Wang Y C, Kan H W, Yin Y Y, *et al.* Protective effects of ginsenoside Rg₁ on chronic restraint stress induced learning and memory impairments in male mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120: 73-81.
- [48] Quan Q K, Wang J, Li X, *et al.* Ginsenoside Rg₁ decreases A β_{1-42} level by upregulating PPAR γ and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59155.
- [49] Chu S H, Gu J F, Feng L, *et al.* Ginsenoside Rg₅ improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 317-326.
- [50] Kim M S, Yu J M, Kim H J, *et al.* Ginsenoside Re and Rd enhance the expression of cholinergic markers and neuronal differentiation in Neuro-2a cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(5): 826-833.
- [51] 狄良娇. 人参糖肽对 A β_{25-35} 诱导的认知障碍大鼠抗炎与抗凋亡机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [52] Xian Y F, Lin Z X, Mao Q Q, *et al.* Bioassay-guided

- isolation of neuroprotective compounds from *Uncaria rhynchophylla* against beta-amyloid-induced neurotoxicity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 802625.
- [53] Xian Y F, Lin Z X, Mao Q Q, *et al.* Protective effect of isorhynchophylline against β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(3): 353-360.
- [54] 董璐萌. 中药栀子对 *APP/PS1/Tau* 三转基因阿尔茨海默症小鼠药理活性研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [55] 陈安春, 任杰, 张培哲, 等. 栀子苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2013, 31(1): 9-11.
- [56] Morelli S, Salerno S, Piscioneri A, *et al.* Neuronal membrane bioreactor as a tool for testing crocin neuroprotective effect in Alzheimer's disease [J]. *Chem Eng J*, 2016, 305: 69-78.
- [57] 臧彩霞, 鲍秀琦, 张丹. 栀子藏红花色素部位 GJ-4 治疗阿尔茨海默症的药效学与作用机制研究 [J]. 神经药理学报, 2018, 8(3): 38.
- [58] 蒋平, 孙秀佳, 向正华, 等. 丹参酮对于阿尔茨海默症大鼠颞叶 iNOS, MMP-2 表达的影响及机理研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(18): 3401-3404.
- [59] Li J, Wen P Y, Li W W, *et al.* Upregulation effects of tanshinone II_A on the expressions of NeuN, Nissl body, and I κ B and downregulation effects on the expressions of GFAP and NF- κ B in the brain tissues of rat models of Alzheimer's disease [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(13): 758-766.
- [60] Cao Y Y, Wang L, Ge H, *et al.* Salvianolic acid A, a polyphenolic derivative from *Salvia miltiorrhiza* Bunge, as a multifunctional agent for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Mol Divers*, 2013, 17(3): 515-524.
- [61] 李佳芮, 聂文博, 张佳悦, 等. 五味子乙素对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3390-3394.
- [62] 李贺, 刘聪, 李宁, 等. 北五味子酸性多糖对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的改善作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(6): 1115-1120.
- [63] 宋琳, 朴钟源, 郑倩, 等. 五味子醇甲对 $A\beta_{1-42}$ 诱导 SH-SY5Y 细胞的 RAGE-ROS-凋亡通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 36-39, 259.
- [64] Qi Y, Cheng X H, Jing H T, *et al.* Combination of schisandrin and nootkatone exerts neuroprotective effect in Alzheimer's disease mice model [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(6): 1689-1703.
- [65] Xu T T, Zhang Y, He J Y, *et al.* Bajijiasu ameliorates β -amyloid-triggered endoplasmic reticulum stress and related pathologies in an Alzheimer's disease model [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 107-117.
- [66] Cai H B, Wang Y J, He J Y, *et al.* Neuroprotective effects of bajijiasu against cognitive impairment induced by amyloid- β in *APP/PS1* mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92621-92634.
- [67] Chen D L, Zhang P, Lin L, *et al.* Protective effects of bajijiasu in a rat model of $A\beta_{25-35}$ -induced neurotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 206-217.
- [68] Sun J Y, Zhang X, Wang C, *et al.* Curcumin decreases hyperphosphorylation of tau by down-regulating caveolin-1/GSK-3 β in N2a/*APP695swe* cells and *APP/PS1* double transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(8): 1667-1682.
- [69] Wang X L, Wang W Z, Li L, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2014, 1842(8): 1240-1247.
- [70] Zhou A, Wu H F, Pan J, *et al.* Synthesis and evaluation of paeonol derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2015, 20(1): 1304-1318.
- [71] Zhou N N, Tang Y, Keep R F, *et al.* Antioxidative effects of *Panax notoginseng* saponins in brain cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10): 1189-1195.
- [72] Zhang T, Dong K L, Xiao L, *et al.* Effects of co-administration of icariin and *Panax notoginseng* saponins on intestinal microbiota and hippocampal protein expression in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2169-2179.
- [73] 范军朝, 宋俊杰, 陈勇. 酸枣仁皂苷缓解阿尔茨海默病模型小鼠的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 32-37.
- [74] Song P P, Zhang Y, Ma G J, *et al.* Gastrointestinal absorption and metabolic dynamics of jujuboside A, A saponin derived from the seed of *Ziziphus jujuba* [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(38): 8331-8339.
- [75] 殷贺, 许保磊, 牛天童, 等. 银杏内酯对阿尔茨海默病细胞模型细胞活性的影响及其作用机制研究 [J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1253-1257.
- [76] Hu Y K, Li C Y, Shen W. Gastrodin alleviates memory deficits and reduces neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropathology*, 2014, 34(4): 370-377.

- [77] Zhang J S, Zhou S F, Wang Q, *et al.* Gastrodin suppresses BACE1 expression under oxidative stress condition via inhibition of the PKR/eIF2 α pathway in Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 1-9.
- [78] Wang H L, Li Q Q, Sun S Y, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(7): 1133-1142.
- [79] Gao J, He H, Jiang W J, *et al.* Salidroside ameliorates cognitive impairment in a D-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 293: 27-33.
- [80] Jiao Y N, Kong L, Yao Y J, *et al.* Osthole decreases beta amyloid levels through up-regulation of miR-107 in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 332-344.
- [81] Li S H, Gao P, Wang L T, *et al.* Osthole stimulated neural stem cells differentiation into neurons in an Alzheimer's disease cell model via upregulation of microRNA-9 and rescued the functional impairment of hippocampal neurons in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 340.
- [82] Li S H, Yan Y H, Jiao Y N, *et al.* Neuroprotective effect of osthole on neuron synapses in an Alzheimer's disease cell model via upregulation of microRNA-9 [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 60(1): 71-81.
- [83] 黄雅兰, 黄江, 宋大强, 等. 积雪草苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马组织中 PPAR- γ 蛋白表达的影响 [J]. *中国药房*, 2016, 27(34): 4791-4794.
- [84] Hossain S, Hashimoto M, Katakura M, *et al.* Medicinal value of asiaticoside for Alzheimer's disease as assessed using single-molecule-detection fluorescence correlation spectroscopy, laser-scanning microscopy, transmission electron microscopy, and in silico docking [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 118.
- [85] 张晶, 张彪. “补肾益智方”治疗老年遗忘型轻度认知功能障碍 31 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2016, 48(5): 33-34.
- [86] Hou X Q, Zhang L, Yang C, *et al.* Alleviating effects of Bushen-Yizhi Formula on ibotenic acid-induced cholinergic impairments in rat [J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(2): 111-127.
- [87] Cai H B, Luo Y X, Yan X, *et al.* The mechanisms of Bushen-Yizhi Formula as a therapeutic agent against Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3104.
- [88] 王改凤. 补肾益智方对 D-半乳糖联合 β -淀粉样蛋白 25-35 致老年痴呆模型大鼠的作用及机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(49): 7307-7313.
- [89] 顾晓群, 余黎, 武相, 等. 补肾益智方治疗阿尔茨海默病斑马鱼模型的作用及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(1): 56-62.
- [90] 李孟宇. 六味地黄汤及其活性部位对阿尔茨海默病模型小鼠神经发生的作用研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [91] Wang J H, Zhang X R, Cheng X R, *et al.* LW-AFC, A new formula derived from Liuwei Dihuang Decoction, ameliorates cognitive deterioration and modulates neuroendocrine-immune system in SAMP8 mouse [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(2): 221-238.
- [92] Cheng X R, Huang Y, Zhang Y X, *et al.* LW-AFC, a new formula from the traditional Chinese medicine Liuwei Dihuang Decoction, as a promising therapy for Alzheimer's disease: Pharmacological effects and mechanisms [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 159-177.
- [93] Durairajan S S K, Huang Y Y, Yuen P Y, *et al.* Effects of Huanglian-Jie-Du-Tang and its modified formula on the modulation of amyloid- β precursor protein processing in Alzheimer's disease models [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92954.
- [94] Gu X R, Zhao H Y, Zhou J Y, *et al.* Effects of Huang-Lian-Jie-du Decoction on oxidative stress and AMPK-SIRT1 pathway in Alzheimer's disease rat [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6212907.
- [95] 冯佩. 黄连解毒汤对 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病模型小鼠脑内 β -淀粉样前体蛋白基因表达影响研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(24): 14-16.
- [96] Gu X R, Zhou J Y, Zhou Y Y, *et al.* Huanglian Jiedu Decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit Alzheimer's disease progression based on the “brain-gut” axis through multiple integrated omics [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 44.
- [97] 贾茜, 罗海, 许微微, 等. 地黄饮子加减治疗阿尔茨海默病的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4): 499-500.
- [98] 张丽, 汪园园, 周静波, 等. 地黄饮子干预阿尔茨海默病患者的疗效观察及作用机制探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11): 4948-4952.
- [99] 马涛, 王新祥, 张允岭, 等. 地黄饮子对阿尔茨海默病小鼠学习记忆及脑组织能量代谢的影响 [J]. *国际中医药杂志*, 2014, 36(6): 539-543.
- [100] 张春梅. 补阳还五汤治疗阿尔茨海默病的疗效及对 MMSE 积分、ADL 评分的影响研究 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(31): 126-128.

- [101] 费洪新, 韩玉生, 杜徽, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马形态学和 β 淀粉样蛋白水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 142-145.
- [102] 于修芳, 雷霞, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马凋亡因子及学习记忆能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 109-113.
- [103] Liu B, Liu G L, Wang Y Y, *et al.* Protective effect of Buyang Huanwu Decoction on neurovascular unit in Alzheimer's disease cell model via inflammation and RAGE/LRP1 pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7813-7825.
- [104] 费洪新, 周忠光, 韩玉生, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1028-1031.
- [105] 尹漾阳, 廖文莉, 王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠行为及 τ 蛋白磷酸化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2799-2802.
- [106] 彭静, 刘玲, 陈钢, 等. 涤痰汤对痰浊阻窍型 MCI 模型大鼠血脂及氧化应激指标的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 530-533.
- [107] 尹漾阳, 王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠神经保护作用的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1385-1389.
- [108] 王晓宁, 李浩, 刘剑刚, 等. 还脑益聪方对老年认知障碍大鼠学习记忆及脑组织 β 淀粉样蛋白和 τ 蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2336-2339.
- [109] Cao Y, Jia X X, Wei Y, *et al.* Traditional Chinese medicine Huannao yicong decoction extract decreases τ hyperphosphorylation in the brain of Alzheimer's disease model rats induced by $A\beta_{1-42}$ [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 6840432.
- [110] Wang N, Jia Y M, Zhang B, *et al.* Neuroprotective mechanism of Kai Xin San: Upregulation of hippocampal insulin-degrading enzyme protein expression and acceleration of amyloid-beta degradation [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(4): 654-659.
- [111] 李妍, 时悦, 李巍, 等. 开心散调控 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路促进 AD 模型小鼠脑内神经再生 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 73-78.
- [112] Qiang W J, Chen Y, He F Y, *et al.* Molecular biological mechanisms of Yuan Zhi Powder in the treatment of Alzheimer's disease: An analysis based on network pharmacology [J]. *Digit Chin Med*, 2018, 1(1): 90-101.
- [113] Li B, Xie P J, Hao Y W, *et al.* Yuan-Zhi-San inhibits τ protein aggregation in an $A\beta_{1-40}$ -induced Alzheimer's disease rat model via the ubiquitin-proteasome system [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 279.
- [114] 杨晓娟, 袁耀, 张生林. 健脑益智汤对阿尔茨海默病大鼠学习记忆和氧化应激的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(5): 456-458.
- [115] 杨晓娟, 郝慧宁, 张生林, 等. 健脑益智汤对阿尔茨海默病大鼠海马凋亡蛋白表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(6): 781-783.
- [116] 钱红月, 肖移生, 侯吉华, 等. 黄精丸抑制 D-半乳糖和冈田酸所致学习记忆障碍小鼠海马神经元 τ 蛋白过磷酸化的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 72-80.
- [117] 杨晶莹, 肖移生, 姜勤琳, 等. 黄精丸对阿尔茨海默病大鼠大脑的抗氧化作用及 $A\beta_{1-42}$ APP 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 32-38.
- [118] 陈耀辉, 燕波, 官扬, 等. 二精丸对去卵巢+D-半乳糖联合 $A\beta_{1-40}$ 致肾阴虚 AD 大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1421-1427.
- [119] Yang X Y, Guan Y, Yan B, *et al.* Evidence-based complementary and alternative medicine bioinformatics approach through network pharmacology and molecular docking to determine the molecular mechanisms of Erjing pill in Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1252.
- [120] 马春林, 吴红彦, 段永强, 等. 黑逍遥散对 APP/PS1 双转基因小鼠海马和脑皮层 $CaMKII\alpha$ 蛋白及其磷酸化表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 25-31.
- [121] 崔淑梅, 吴红彦, 马春林, 等. 黑逍遥散对 AD 模型小鼠海马区 APP, PERK 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 8-14.
- [122] 林映仙, 杨文静, 曹宁宁, 等. 逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 137-144.
- [123] 李高申, 郭梅珍, 赵唯贤. 逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠海马 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15): 4199-4201.
- [124] 纪云飞, 王瑞君, 李晓波. 复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 837-843.
- [125] 刘美琪, 卫东锋, 马涛, 等. 天芪益智颗粒对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及蛋白质组的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(6): 42-50.
- [126] Zhao J S, Wu Y M, Ma T. Effects of Tianqi-Yizhi Granules on oxidative stress in the brain tissue, and learning and memory in Alzheimer's disease model rats [J]. *Tradit Chin Med*, 2015, 37: 239-242.
- [127] Wang K, Sun W M, Xu J C, *et al.* Yishen Huazhuo Decoction induces autophagy to promote the clearance of

- A β ₁₋₄₂ in SAMP8 mice: Mechanism research of a traditional Chinese formula against Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(4): 276-289.
- [128] Lin C R, Zhou Z, Xu J C, *et al.* Changes of brain activity during a functional magnetic resonance imaging stroop task study: Effect of Chinese herbal formula in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Integr Med*, 2017, 16: 46-53.
- [129] Zhang Y L, Lin C R, Zhang L L, *et al.* Cognitive improvement during treatment for mild Alzheimer's disease with a Chinese herbal formula: A randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130353.
- [130] 齐越, 姜鸿, 李纪彤, 等. 益智聪明汤对 A β ₂₅₋₃₅ 致阿尔茨海默病小鼠 tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(10): 1999-2003.
- [131] 齐越, 王亚斌, 李纪彤, 等. 益智聪明汤对 A β ₂₅₋₃₅ 致阿尔茨海默病小鼠模型 Tau 蛋白影响 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(1): 63-66.
- [132] Yang C C, Jia X Y, Zhang L, *et al.* Shenqi Xingnao Granules ameliorates cognitive impairments and Alzheimer's disease-like pathologies in *APP/PS1* mouse model [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(4): 421-429.
- [133] 贾晓玉, 张兰, 罗艺, 等. 参芪醒脑方对痴呆模型小鼠学习记忆能力及脑组织胆碱乙酰转移酶、乙酰胆碱酯酶含量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 56-61.
- [134] Song Y C, Yuan H X, Chen T Y, *et al.* An Shen Ding Zhi Ling alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder via anti-inflammatory effects in spontaneous hypertensive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 617581.
- [135] 王欣波, 赵宇, 袁星星. 安神定志方对阿尔茨海默病大鼠海马组织 miR-103a-3p 及其介导的 Tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2): 62-68.
- [136] 盛望, 李旭华, 胡国恒, 等. 肾脑复元汤对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及凋亡相关蛋白的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8): 1072-1076.

[责任编辑 崔艳丽]