

基于 A β 蛋白的阿尔兹海默症的 中医药治疗研究进展^{*}

都梦帆¹ 胥冰^{1**} 郭东艳² 史亚军² 张小飞² 程江雪² 向汝¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 探讨中药治疗阿尔兹海默症(alzheimer's disease, AD)的作用及其机制,为阿尔兹海默症的临床治疗提供理论帮助。方法 查询近十年以来以A β 蛋白为靶点治疗阿尔兹海默症的中英文文献,从AD的病因病机以及A β 蛋白在AD发病机制中的作用、中药治疗理论基础、中药对阿尔兹海默症的实验研究进展等方面展开综述。结果 AD的神经病理学特征主要与A β 蛋白沉积形成的老年斑块和神经原纤维缠结并伴随神经元细胞丧失有关。中药在防治AD中展现出多成分、多靶点的特点,可通过减少A β 的生成、聚集,抑制氧化应激,清除A β 沉积从而改善阿尔兹海默症的病理进程。结论 传统中药治疗阿尔兹海默症具有重要的药理学研究意义,其有效成分的深入研究可为临床提供指导意义。

关键词:阿尔兹海默症;A β 蛋白;沉积清除;氧化应激;中药治疗

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)02-0146-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.02.032

阿尔兹海默症(alzheimer's disease, AD),中医病名为“痴呆”,是由衰老、环境以及遗传复杂性等多种因素共同作用所致的神经系统退行性疾病,多发于老年和老年前期,主要临床表现为短期记忆力减退、注意力集中障碍、学习能力衰退、失语、失用、抽象思维和计算力损害、行为及人格异常^[1]等。据流行病学调查,全球每3秒就会出现一例新发的AD患者,且中低等收入国家新发病例增加趋势尤为显著。我国65岁及以上老年人的AD患病率为4.8%,据估计至2050年,中国60岁以上老年人数将达到4.38亿,占总人口的33%^[2]。随着老龄化社会的发展,阿尔兹海默症已经成为除心血管疾病、肿瘤之外的最严重疾病和死亡原因^[3],对患者的正常生活及家庭造成严重影响^[4]。

临床上对阿尔兹海默症的治疗仍未发现特效药,主要采用拟胆碱药物、胆碱酯酶抑制剂、抗氧化药物等,但疗效不佳且易产生不良反应。近年来以A β 蛋白为靶点的免疫药物逐渐成为开发研究的热点,我国传统中药在防治AD中疗效显著,

不良反应少,展现出多成分、多靶点的特点。本文基于A β 蛋白的生成紊乱假说为靶点,对中医药治疗阿尔兹海默症的作用及其机制进行综述,旨在阐明阿尔兹海默症的中医药治疗现状,为中医药治疗阿尔兹海默症提供理论帮助。

1 阿尔兹海默症的病因病机

1.1 “痴呆”的病因病机 阿尔兹海默证的中医病名为“痴呆”,首见于汉代《华佗神医秘传·华佗治痴呆神方》,明代张景岳首次将“痴呆”作为病名^[5]。本病是由于年老肾虚,七情内伤,久病虚耗等原因致使本身气血不足,或肾精亏虚,或痰瘀互阻,导致脑髓失养。《灵枢·天年》曰:“八十岁,肺气衰,魄离,故言善误。”《灵枢·大惑论》曰:“上气不足,下气有余,肠胃实而心肺虚,虚则营卫留于下,久之不以时上,故善忘也。”清代王清任在《医林改错·脑髓说》中记载:“高年无记性者,脑髓渐空。”指出痴呆的其中一个病因是年高气血运行迟缓,血脉瘀滞,脑络瘀血阻滞,可使神机失用而发生痴呆。

* 基金项目:陕西中医药大学学科创新团队资助项目(2019-YL11)

** 通讯作者:胥冰,副教授。E-mail:xubing-95@163.com

临床上各医家用脏腑、经络辨证,对痴呆的病位病机有不同的认识。孔明望^[6]认为痴呆的病位在脑,主要与心密切相关,其主要病理病机与心脑失养、瘀阻心脑、痰蒙心脑、热扰心脑等有关,主张从心论治老年痴呆,提出养心安神、从心治脑、活血化痰、化痰开窍、醒脑益智、清心开窍、安神定智等治法。邓铁涛教授^[7]认为痴呆的病因多为虚实夹杂,多因恣食膏粱厚味、劳逸不当或七情内伤等因素导致脾气虚弱,“脾为生痰之源”,脾气不足,痰湿渐生,瘀血痹阻,脾气亏虚为本,痰瘀痹阻脑络为标,虚实夹杂导致髓减脑消、神机失用,主张益气除痰活血法治疗痴呆。陈吉全^[8]认为痴呆核心病机为“宗气虚滞,肾虚髓亏,神机失用”,主张以调补宗气,补肾生髓为主,辅以开窍醒神、通络达神等治法。范彬歆等人^[9]认为AD主要是由于年龄增长,脏腑阳气逐渐衰退,功能不足所导致,提出其病理病机为阳虚温煦不足,精血不充,神明失养;阳虚推动无力,痰瘀丛生,阻滞脑窍。国医大师郭子光先生^[10]认为本病的发生病机关键在于肾虚血瘀、脏腑亏虚,主张五脏并治,善用还少丹加减治疗,还少丹善治心、肝、脾、肾虚,在临床有很好的疗效。

余小萍^[11]主编的《中医内科学》将本病按虚实不同分为六个类型:①髓海不足型;②心肝火旺型;③脾肾不足型;④瘀血内阻型;⑤痰浊蒙窍型。其认为解郁散结治其标、补益虚损治其本是该病的治疗大法,书中提出用七福饮、还少丹等方药治疗。

1.2 现代医学对阿尔兹海默症病因病机的认识

阿尔兹海默症的病理特点是大脑中存在大量淀粉样斑块,周围有神经纤维缠结,广泛的斑块沉积造成血管损伤和神经元细胞丢失^[12]。其发病机制仍不明确,目前存在多种假说,主要包括A β 蛋白生成和代谢紊乱假说、tau蛋白过度磷酸化假说、胆碱能假说、炎症假说等^[13]。研究最广泛的假说是A β 蛋白生成和紊乱假说,大量研究表明AD的发病机制与A β 蛋白沉积所致的慢性炎症有关^[14-16],因此,降低脑内A β 蛋白水平成为防治AD的重要策略。

1.2.1 A β 蛋白在AD发病机制中的作用 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)^[17]是

一种在脑组织中高表达的跨膜蛋白质,存在于全身组织细胞膜上。A β 蛋白是由APP在体内代谢生成的39~43个氨基酸残基的蛋白质,具有高度聚集能力,经神经元产生分泌后,迅速聚集,形成可溶状态的寡聚体,并进一步聚集形成大型不可溶的A β 纤维,以斑块形式储存在脑内。其中A β 寡聚体的神经毒性最强,是AD核心致病物质。研究证实在AD患者的大脑中,A β 寡聚体可削弱大脑间的信息传输以及大脑突触的可塑性,使大脑停止形成记忆或搜索记忆。而A β 纤维的形成在一定程度上减少A β 寡聚体的水平,被认为是降低A β 毒性的保护性机制^[18]。

1.2.2 A β 蛋白级联假说 A β 蛋白级联假说最早是由Hardy和Higgins两位学者在1992年提出,他们认为淀粉样蛋白的沉积是阿尔兹海默症的主要致病因素,神经纤维缠结、血管损伤和神经元细胞丢失等,皆是因A β 蛋白沉积所致^[19]。此外,A β 蛋白的大量生成可增加细胞内钙的浓度,导致tau的磷酸化和成对螺旋丝的形成,加重AD病程。

研究发现A β 可以通过模式识别受体CD36、toll样受体^[20],激活神经系统中的胶质细胞(主要是小胶质细胞和星形胶质细胞),产生相应的炎症因子,诱发中枢神经系统炎症级联反应,导致脑内特定神经细胞变性。在AD进展期,A β 寡聚体可使小胶质细胞过度激活,使其丧失吞噬和降解A β 能力并释放大量炎症因子,诱发神经炎症,进一步造成突触损伤,加速脑内病理变化和认知能力下降^[21]。目前认为,A β 与神经胶质细胞相互影响,一方面胶质细胞通过吞噬清除和降解作用^[22],减少A β 蛋白沉积,保护神经元,预防淀粉样斑块在大脑中形成;另一方面A β 蛋白刺激并激活胶质细胞,并触发炎症细胞因子的持续释放,促进A β 蛋白沉积和神经炎症反应,引发免疫反应,加速AD病理过程^[23]。

此外,胆固醇是脑内细胞膜的重要成分,对维持胞膜稳定性起着重要作用。成熟阶段脑内的胆固醇大多由星形胶质细胞合成,而APP和A β 可能会抑制神经元胆固醇合成和转运^[24]。在AD早期,A β 可以通过激活FPR受体,且与RXR受体,PPAR α 等的协同作用下,诱导星形胶质细胞ABCA1和ABCG1表达增加,进而增加星形胶质细

胞对神经元胆固醇的供应。随着 ABCA1 和 ABCG1 的转运下降,星型胶质细胞向神经元提供的胆固醇减少,而 $A\beta$ 的生成与沉积的增多,进一步抑制神经元胆固醇的合成,使得神经元更加依赖胶质细胞的胆固醇供应,这可能是 AD 中后期,神经元损伤的一个重要原因^[25]。

2 AD 的中药治疗理论基础

王晓晗等人通过“古今医案云平台(V 1.3)”,对《中医方剂大辞典》中收录的有关治疗痴呆的方剂进行整理分析,结果发现,治疗痴呆的药物频次从高到底的排序中,排名前五的分别为人参、远志、茯苓、茯神、石菖蒲^[26]。人参为治疗痴呆的最常用药物,《神农本草经》称人参可“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”。现代药理学研究表明^[27]人参根皂苷和人参茎叶可以提高脑内单胺类递质含量;人参单体皂苷对氨基酸神经递质有显著的影响;人参总皂苷可减轻 $A\beta_{25-35}$ 的神经毒性,改善 $A\beta_{25-35}$ 引起的认知功能障碍,起到防治阿尔兹海默病的作用。

远志可定神益智,祛痰开窍,主治蒙扰清窍之痰实证,是治疗痴呆、改善记忆力的常用药物,现代药理学研究表明远志具有抗氧化,抑制 Tau 蛋白磷酸化,调整神经递质水平,改善突触功能和提升认知力、记忆力等药理作用,可以针对 AD 的多种病理机制进行治疗。此外有研究表明^[28]远志皂苷能明显地减轻 $A\beta_{1-40}$ 诱发的神经元毒性,稳定线粒体膜电位,降低细胞毒性率和 Cyt c 的表达,提高海马中线粒体的抗氧化能力,对线粒体的超微结构和功能起到保护作用。

石菖蒲可豁痰开窍宁神、理气活血、散风除湿,常与远志配伍治疗痰蒙心神等实证,《神农本草经》记载“味辛温。开心孔,补五脏,通九窍,明耳目,出音声,久服轻身,不忘,不迷惑,延年。”现代药理学研究表明^[29]石菖蒲中含有挥发油、 β -细辛醚、去油水煎液和 α -细辛醚等有效成分,可通过抑制 β 淀粉样蛋白的聚集和纤维形成,抑制皮质神经元凋亡,对脑神经细胞具有保护作用,石菖蒲及其复方可用于防治阿尔兹海默症。

此外茯苓能补五劳七伤,安胎,暖腰膝,开心益智,止健忘,具有利水渗湿、健脾宁心的作用。茯神可宁心、安神、利水,在治疗痴呆中具有重要

作用。由此可见,我国传统中药治疗阿尔兹海默症具有重要的药理学研究意义,其有效成分的深入研究可为临床提供指导意义,有利于中医药文化的长远发展。

3 中医药对阿尔兹海默症的治疗研究进展

有研究发现中药及其有效成分通过抑制 $A\beta$ 沉积防治阿尔兹海默病效果显著,随着中药研究的不断深入,从 AD 发病机制出发,以 $A\beta$ 沉积及抗炎抗氧化机制为靶点,开发出具有新的药理活性的药物正在被人们广泛关注。

3.1 通过减少 $A\beta$ 的生成、聚集促进 $A\beta$ 的清除改善 AD 曹刚等人从三七中提取出人参皂甙 Re,研究发现^[30]人参皂甙 Re 可以显著增加 PPAR γ 蛋白和 mRNA 水平,降低 N2a/APP695 细胞中的 BACE1 mRNA 和蛋白水平并抑制了 BACE1 活性,最终减少了 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 的产生。因此,人参皂甙 Re 可能是调节 AD 中 $A\beta$ 相关病理的有前途的药物。张景华等^[31]发现华佗再造丸(HT)通过调节 α 分泌酶和 γ 分泌酶水平可以减少淀粉样斑块沉积逆转 APP/PS1 转基因小鼠的 LTP 损伤缺陷,可以改善突触功能障碍和海马依赖性记忆缺陷。邓敏贞^[32]等人通过石菖蒲挥发油和人参总皂苷联合使用,探究通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路对痴呆模型 APP/PS1 双转基因小鼠的 $A\beta_{40}$ 和 GFAP 的影响,研究发现联合剂量组的 $A\beta_{40}$ 和 GFAP 表达显著减少,表明石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 AD 模型小鼠有一定的干预作用。

3.2 通过抗炎减少 $A\beta$ 沉积改善 AD 雷公藤作为抗炎药物使用历史悠久,王琪等人^[33]研究发现雷公藤甲素可以抑制小胶质细胞激活和释放促炎因子,可以在不同类型的脑细胞里发挥生物活性,体内外实验均显示雷公藤甲素可以减少 $A\beta$ 在海马和皮层的沉积,提高 APP/PS1 双转基因小鼠的空间学习能力,抑制 BACE1 的表达和活性。黄连素具有良好的药理作用包括镇痛、抗炎、抗氧化、降低胆固醇等效果,可以调节神经递质、神经炎症和氧化应激,且可能通过减少 $A\beta$ 沉积来缓解 AD 症状^[34]。在小胶质细胞初期和 BV2 细胞通路中,黄连素通过抑制 $A\beta$ 强化生产的 IL-6 和 IL-1 来限制丝裂原激活的蛋白激酶信号。有学者通过体外实验研究温脾通络开窍法对 $A\beta_{1-42}$ 诱导小胶质

细胞炎性因子的影响,发现温脾通络方(黄芪、益智仁、三七、石菖蒲、何首乌、绞股蓝)对活化后小胶质细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 有显著的抑制作用,从而对神经细胞起到保护作用,预防和治疗 AD 的发生和发展^[35]。

3.3 通过抑制氧化应激,清除 A β 沉积从而改善 AD 丰雨柔等^[36]用4%的氯化铝灌胃复制 AD 小鼠模型,发现不同比例的黄芪白藜芦混合液对 AD 模型小鼠学习能力和记忆功能均有保护作用,同时能有效地清除体内脂质过氧化的代谢产物 MDA,增强 SOD 的活性,能够增强机体的抗氧化能力,保护神经细胞。姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种化学成分,具有抗氧化和消炎作用。有学者^[37]将姜黄素负载在纳米胶囊(NLC C)中作用于 AD 小鼠,发现 NLC C 降低了前额叶皮层中 A β 产生的氧化应激,证明了 NLC C 具有抗抑郁作用和抗氧化作用。藏红醛^[38](sa)具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等特性,有研究表明 sa 可改善空间记忆并降低氧化和亚硝化应激,减少血清中的 ROS,IL-1 β ,IL-6,TNF α 水平,且能够防治由于 A β 1-40 引起的 CA1 神经元丢失。肖移生等人^[39]通过培养 A β 25-35 损伤的 SH-SY5Y 细胞,研究黄精地龙方在体外对 AD 的保护作用,结果发现不同浓度给药组中的 SOD,GSH-Px 酶活性升高,MDA 降低,表明黄精地龙方对分化的 SHSY5Y 细胞 A β 25-35 损伤有良好的保护作用,对 AD 有一定的治疗作用。阿魏酸^[40](FA)是多种中药材中存在的酚类化合物,能显著提高 ChAT 和 SOD 的活性,降低 AchE 活性和 MDA 水平,可减轻大鼠脑缺血神经损伤,逆转 A β 1-40 引起的认知功能障碍,明显提高 AD 小鼠的认知能力。

4 展望

随着社会老龄化的加剧,阿尔兹海默症越来越受到医学和社会的关注。目前基于 A β 蛋白为靶点的免疫治疗成为研究热点,但由于发现 A β 疫苗在治疗中带来了复杂的免疫炎症反应,导致一些不能被接受的副作用如脑膜炎等,临床药物实验均以失败告终。我国传统中药使用历史悠久,大量研究报道显示中药及其有效成分可通过改善炎症反应、抑制氧化应激等作用机制可减少 A β 的沉积、降低神经纤维缠结,减轻 A β 的神经毒性,改

善认知功能。希望通过本文对总结阿尔兹海默症的中医药治疗现状,为中医工作者在临床治疗阿尔兹海默症提供理论帮助。

参考文献

- [1] 沈阳,陈宇,傅洁瑜,等.老年痴呆症的分子机制[J]. 生命科学,2014,26(6):550-559.
- [2] 朱琼,陈星星.阿尔茨海默病的流行病学调查及国内康复治疗现状分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(11):866-869.
- [3] 来兰梅,凌翠霞.阿尔兹海默症发病机制的研究进展[J]. 商丘师范学院学报,2018,34(12):12-14.
- [4] 黄鑫,高旭东.阿尔兹海默病致病机制及环境对其发病影响[J]. 西北民族大学学报,2016,37(102):51-53.
- [5] 郭改艳,刘胜武.血管性痴呆诊断、中医辨证及西医发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(15):2978-2981.
- [6] 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.
- [7] 陈婷,梁红梅,吴伟,等.国医大师邓铁涛教授益气除痰活血法治疗血管性痴呆经验[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2598-2600.
- [8] 陈吉全.运用张锡纯脑病学说治疗老年性痴呆经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(11):1605-1607.
- [9] 范彬歆,林丹红.从阳论治老年性痴呆的中医康复思想[J]. 中医杂志,2019,60(2):114-118,130.
- [10] 乔丽君,李炜弘,陈卫银,张文韬,胡洪铭.还少丹治疗阿尔兹海默病方证效相应的理论探析与医案举隅[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(4):92-94.
- [11] 余小萍,方祝元.中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2018:151-152.
- [12] Fu L,Guo YQ,Sun Y,et al. A novel A β epitope vaccine based on bacterium-like particle against Alzheimer & apos's disease [J]. Molecular Immunology, 2018, 101: 259-267.
- [13] 马佳呈,李炜,张丹参.老年痴呆症的发病机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(6):469-470.
- [14] Lian H,Litvinchuk A,Chiang AC,et al. Astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci,2016,36(2):577-589.
- [15] Porini V,Lanzillotta A,Branca C,et al. CHF5074(CSP-1103) induces microglia alternative activation in plaque-free Tg2576 mice and primary glial cultures exposed to

- beta-amyloid[J]. *Neuroscience*, 2015, 302:112-120.
- [16] Sivilia S, Lorenzini L, Giuliani A, et al. Multi-target action of the novel anti-Alzheimer compound CHF5074: In vivo study of long term treatment in Tg2576 mice[J]. *BMC Neuroscience*, 2013, 14(1):44.
- [17] Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer & apos's disease[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2020, 98(1):28-41.
- [18] 向诗琪, 陈萍. β 淀粉样蛋白的神经毒性作用及治疗研究进展[J]. *世界科技研究与发展*, 2012, 34(6):993-995.
- [19] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer & apos's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256(5054):184-185.
- [20] Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2015, 37(6):607-611.
- [21] 刘小歌, 张伦, 于晓琳. 小胶质细胞对阿尔兹海默病发生发展的影响作用[J]. *过程工程学报*, 2018, 18(5):900-907.
- [22] 沈婕, 李久胜. 小胶质细胞在神经退行性疾病中的神经免疫调节作用[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(2):244-246.
- [23] Miguel RPJ, Maria MRJ. A Review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines[J]. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012:1-15.
- [24] Gamba P, Testa G, Gargiulo S, et al. Oxidized cholesterol as the driving force behind the development of Alzheimer & apos's disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015, 7:119.
- [25] 叶冰. β 淀粉样蛋白对星型胶质细胞 ATP 结合盒式转运蛋白的表达调控及胆固醇转运等功能改变在阿尔茨海默病中的作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [26] 王晓晗, 李润民, 刘源香. 基于“古今医案云平台(V 1.3)”探讨中医治疗痴呆用药规律[J]. *河北中医*, 2018, 40(8):1252-1255.
- [27] 楚生辉. 人参有效成分分析及其对阿尔兹海默病的影响[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2015.
- [28] 黄炎, 陈逸青, 陈勤, 等. 远志皂苷对 $A\beta$ 1-40 诱导痴呆大鼠海马神经细胞线粒体的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1):93-97.
- [29] 双晓萍, 谭子虎. 石菖蒲治疗痴呆机理浅析[J]. *河南中医*, 2016, 36(4):720-721.
- [30] Cao GQ, Su P, Zhang S, et al. Ginsenoside Re reduces $A\beta$ production by activating PPAR γ to inhibit BACE1 in N2a/APP695 cells[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 793:101-108.
- [31] Zhang JH, Yu LJ, Yang H, et al. Huatuo Zaizao pill ameliorates cognitive impairment of APP/PS1 transgenic mice by improving synaptic plasticity and reducing $A\beta$ deposition[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):167.
- [32] 邓敏贞, 黄丽平, 马阮昕, 等. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路对痴呆模型 APP/PS1 双转基因小鼠的 $A\beta$ _(40) 和 GFAP 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4):92-95.
- [33] Wang Q, Xiao B. Triptolide treatment reduces Alzheimer's disease(AD)-like pathology through inhibition of BACE1 in a transgenic mouse model of AD[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(12):1385-1395.
- [34] Singh AK, Singh SK, Nandi MK, et al. Berberine: a plant-derived alkaloid with therapeutic potential to combat Alzheimer & apos's disease[J]. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2019, 19(3):154-170.
- [35] 温惠娟, 吴林, 杨进平, 等. 温脾通络开窍法对 $A\beta$ 1-42 诱导小胶质细胞炎性因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2):215-217.
- [36] 丰雨柔, 刘千涵, 钟甫容, 等. 黄芪联合白藜芦醇对 AD 小鼠学习记忆能力和脑组织抗氧化能力的影响[J]. *饮食保健*, 2018, 5(4):61.
- [37] Fidelis EM, Anne Suely Pinto Savall, Abreu EDL, et al. Curcumin-Loaded nanocapsules reverses the depressant-like behavior and oxidative stress induced by β -amyloid in mice[J]. *Neuroscience*, 2019:423.
- [38] Baluchnejadmojarad T, Mohamadi-Zarch SM, Roghani M. Safranal, an active ingredient of saffron, attenuates cognitive deficits in amyloid β -induced rat model of Alzheimer & apos's disease: underlying mechanisms[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2019, 34(6):1747-1759.
- [39] 肖移生, 曾元凤, 侯吉华, 等. 黄精地龙方对体外培养分化的 SH-SY5Y 细胞 $A\beta$ 25-35 损伤中的保护作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(20):2167-2169, 2185.
- [40] 洪倩, 马增春. 阿魏酸治疗阿尔兹海默病的研究进展[J]. *军事医学*, 2019, 43(3):230-235.

(收稿日期:2020-07-28 编辑:巩振东)