

· 黄精丸防治阿尔茨海默病的机制研究专题 ·

[编者按] 阿尔茨海默病(AD, 俗称“老年痴呆”)是一种严重的中枢神经系统退行性疾病,属于中医“痴呆”“愚痴”等范畴,“肾虚血瘀”为其核心病机。中药复方具有多靶点治疗各种慢性疾病的优势,故筛选有效中药复方治疗AD的任务已十分紧迫。黄精丸亦称九转黄精丸,为宋代《太平惠民和剂局方》医书所创建,其组方精炼,由黄精与当归按1:1经黄酒浸泡再蜜制成丸,具有补肾填精、活血化瘀之功效,曾做为宫廷秘方用于抗衰防老、美容养生等。江西中医药大学中药神经保护研究团队致力于黄精丸抗AD的临床应用与基础研究,临床应用表明黄精丸有治疗轻中度AD的作用,疗效较好,无明显副作用;该专题从抗氧化、抗炎、减轻 β -淀粉样蛋白(A β)蛋白沉积、抑制tau蛋白过磷酸化及调控其相关的信号转导通路进行了深入的机制探讨,显示出该方具有多靶点防治AD的优势,值得进一步挖掘和开发应用。

黄精丸防治阿尔茨海默病的可行性探析及研究进展

杨晶莹, 肖移生*, 肖爱娇*, 熊浩仲, 姜劫琳, 欧阳厚淦
(江西中医药大学 中医学院, 南昌 330004)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是导致患者进行性记忆认知功能减退及行为障碍等的神经退行性疾病,严重威胁着广大老年人的健康,中医认为其根本病机为肾精亏虚和血瘀络滞。近年来研究显示,中医药以多靶点作用机制防治AD具有明显的价值与优势,故从中医复方中筛选有效抗AD药物具有显著意义。黄精丸又称九转黄精丸,具有补肾填精、活血化瘀等功效,具有潜在防治AD作用。本文从中医理论角度对黄精丸防治AD的可行性进行探讨分析,并从药理机制角度对其防治AD的研究成果进行总结及作用机制进行综合分析。分析结论得出黄精丸具有抗AD作用的中医理论可行性;总结相关研究成果得出黄精丸具有抗氧化、抗炎、降低脑内氧化应激水平、激活脑内Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号转导,调控糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β),蛋白磷酸酶2A(PP2A)等酶活性平衡,降低脑内淀粉样蛋白(A β)含量及减轻tau蛋白过磷酸化等多靶点作用,进而有效改善神经功能症状、提高学习记忆能力,发挥抗AD的神经保护功能,这可为该方抗AD的深入研究与临床应用提供新思路。

[关键词] 黄精丸; 黄精; 当归; 阿尔茨海默病; 理论探析; 研究概况

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R284 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)01-0046-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202105

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200831.1536.008.html>

[网络出版日期] 2020-8-31 19:34

Feasibility Analysis and Study Progress of Effect of Huangjingwan in Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

YANG Jing-ying, XIAO Yi-sheng*, XIAO Ai-jiao*, XIONG Hao-zhong,
JIANG Jie-lin, OUYANG Hou-gan

(College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that leads to progressive memory and cognitive impairment and behavioral disorders, which has seriously threatened the health of the majority of

[收稿日期] 20200612(012)

[基金项目] 江西省“双一流”学科(中医学)建设项目(JXSYLXK-ZHY1051);2020年度江西中医药大学校级硕士研究生创新专项(JZYC20S29);2019年度江西省教育厅科技项目(GJJ190638);2018年江西省卫生健康委中医药科研计划课题(2018B014)

[第一作者] 杨晶莹,在读硕士,从事中药神经保护研究,Tel:0791-87118907,E-mail:1025621996@qq.com

[通信作者] *肖移生,硕士,副教授,从事中药神经保护研究,Tel:0791-87118907,E-mail:190892207@qq.com;

*肖爱娇,博士,教授,从事中药神经保护研究,Tel:0791-87119625,E-mail:980134887@qq.com

middle-aged and elderly people. Traditional Chinese medicine (TCM) believes that the basic pathogenesis of AD is deficiency of kidney-essence, blood stasis and meridian stagnation. In recent years, many studies have shown that TCM has obvious value and advantages in the prevention and treatment of AD by multi-target mechanism. Therefore, it is of great significance to screen out effective anti-AD drugs from TCM compound prescriptions. Huangjingwan, also known as Jiuzhuan Huangjingwan, has the effects in tonifying kidney-essence, activating blood and removing stasis, with a potential effect in preventing AD. In this article, the feasibility of Huangjingwan in the prevention and treatment of AD was analyzed and discussed from the perspective of TCM theory, the study results of Huangjingwan in the prevention and treatment of AD were summarized, and the mechanism of its action was analyzed from the perspective of pharmacological mechanism. Based on TCM theory, Huangjingwan has the effect of anti-AD. According to relevant findings, Huangjingwan has many targets, such as anti-oxidation, anti-inflammatory, decrease of the level of oxidative stress in brain, activation of Wnt/ β -catenin signal transduction in brain, regulation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), protein phosphatase 2A (PP2A) activity balance, reduction of amyloid β ($A\beta$) content and tau protein hyperphosphorylation in brain, so as to exert effects in improving neurological symptoms and increasing learning and memory ability, with an anti-AD neuroprotective function. This will provide new ideas for in-depth studies and clinical applications of Huangjingwan against AD.

[Key words] Huangjingwan; Polygonati Rhizoma; Angelicae Sinensis Radix; Alzheimer's disease; theoretical analysis; research overview

阿尔茨海默病(AD)是一类以进行性记忆认知功能减退及行为障碍等为主要症状的神经退行性疾病。随着人口老龄化加剧,AD已越来越严重地威胁着广大中老年人的健康。然而临床以乙酰胆碱酯酶拮抗剂,*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体抑制剂为一线治疗药物,但均不能阻止病情进展,且副作用明显,患者依从性不佳。其余药物疗效也不甚理想,多数的药物研发又以失败告终^[1-2]。近年来的研究显示,中医药治疗AD的价值与优势逐渐显现。因此从中医药古方宝库中挖掘有潜在治疗作用的药物进行深入研究,对于AD的防治具有非常重要的现实意义。

古方黄精丸具有潜在防治AD作用。本文就黄精丸防治AD的中医理论基础及其药对抗AD的现代药理研究结果进行分析探讨,并对其防治AD的研究概况进行总结,旨在为该方应用临床AD的防治及抗AD的现代药理研究提供理论基础,为进一步挖掘其药用价值提供参考。

1 黄精丸防治AD的可行性探析

1.1 AD的中医病因病机认识

AD是老年痴呆中是常见的类型,属于中医“痴呆”“愚痴”“呆病”等范畴。中医认为此病病位在脑,与中老年人肾虚血瘀密切相关。正如《黄帝内经·素问·逆调论》所言:“肾不生则髓不能满”;《医学心悟》曾云:“肾主智,肾虚则智不足”;《医方集解·补养之剂》中亦曰:“人

之精与志,皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也”^[3]。因此,肾藏精生髓,精成则髓生,上通于脑则髓海充盈。故肾精充足,生髓旺盛,则髓海盈实;若肾有虚衰,精气不足,则髓海空虚,以致痴呆。王永炎院士也认为AD早期肾精亏虚,精气虚衰,生髓乏源,以致髓海空虚、髓减脑消则神机失用而成痴呆^[4]。血瘀络滞是AD的另一大病机。《伤寒论》言道:“阳明病,其人喜忘者,必有蓄血”;《类证治裁》亦语:“若血瘀于内,则善忘如狂”^[5]。老年人脏腑功能虚衰,津液气血运行障碍,则瘀血痰浊而生,血瘀生痰、痰浊致瘀、痰瘀交阻,结果是血瘀络滞、气血不畅无以上荣脑络,以致髓海空虚,则元神被乱、神机失统,发为痴呆。肾精亏虚与血瘀络滞可相互影响、互为因果。肾藏精可藏五脏六腑之精气,肾精亏虚可致脏腑精气虚损、气血不畅,以致血瘀络滞而生;血瘀络滞又可恶化脏腑气血运行,加重肾精亏虚,久之极易形成“肾精亏虚导致血瘀络滞,血瘀络滞又加重肾精亏虚”的恶性循环。中医认为AD属本虚标实病证,本虚为肾虚髓衰、精亏气虚,兼有阴虚血虚,标实为血瘀络滞、痰浊互结则脑脉痹阻;本病因虚致实,也可由实致虚,虚实夹杂。因此,学者们认为肾精亏虚和血瘀络滞是AD的根本病机,贯穿其发病的全过程^[3-8]。故中医临床以补肾填精、生髓养脑治其本,以活血通络、化痰清浊治其标,以期使患者肾精充实,髓海充盈,

神机复用做为防治此病的基本思路与方法^[4]。

1.2 黄精丸功效与防治AD的中医理论基础 黄精丸也称九转黄精丸,为宋代《太平惠民和剂局方》所创建,组方精炼,由黄精与当归按1:1经黄酒浸泡再蜜制成丸,曾做为宫廷秘方用于抗衰防老,美容养生等治疗^[9]。方中黄精具有补肾填精、益气养阴、润肺健脾之功,可填补肾精之亏虚,当归具有养血活血之能,用之一可补血以生肾精,二可活血化瘀以祛瘀血通络,二药相配,补肾填精和活血化瘀兼顾,非常切合AD肾虚血瘀之病理特点。此外,黄精药性平和,补而不腻,利于久服,非常符合王永炎院士指出的“治疗AD时应注意补虚切忌滋腻太过,以免伤及脾胃,酿生痰瘀,化生瘀血”之原则^[4]。因此,黄精丸具有防治AD的可行性与应用性。

1.3 黄精-当归应用于防治AD的研究概况 截至目前,有关黄精丸防治AD的研究鲜有报道,但其组方黄精与当归药对防治AD的研究却非常火热,对其神经保护功能的研究也较为深入。黄精为百合科黄精属的干燥根茎部分,药性平、味甘,归脾、肺、肾经,常用于肾虚精亏,肺虚燥咳,脾胃虚弱等症,属经典补气类中药^[10],也是2015年版《中国药典》规定的药食两用中药之一^[11]。李时珍称“黄精洗净九蒸九曝代粮,可过凶年,可补诸虚,止寒热,填精髓”;《本草正义》中言:“黄精味甘而厚腻,颇类熟地,补血补阴而养脾胃是其专长”;《神仙芝草经》云:“黄精宽中益气,使五脏调和,肌肉充盈,骨髓坚强,其力倍增,多年不老,颜色显明,发白更黑,齿落更生”^[12]。现代文献总结黄精的药理药效具有抗自由基损伤、抗氧化、抗衰老、抗AD等作用,显示出重要的神经保护功能^[13]。研究发现黄精提取液对AD大鼠有良好的保护作用,可改善痴呆大鼠的学习记忆、减轻海马tau蛋白磷酸化、保护海马CA1区的神经元形态结构与数量^[14-15]。未小明等^[16]也证实黄精可明显改善AD大鼠的行为认知、学习记忆能力,且可升高大脑皮层及海马的 $\alpha 7$ nAChR表达水平。类似的研究也证实黄精的主要成份黄精多糖可显著保护侧脑室 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂($A\beta_{1-42}$)注射致AD大鼠的海马神经元、减少细胞丢失、具有抗神经细胞凋亡作用^[17]。当归为伞形科植物当归的根茎部分,性温,味甘、辛,归肝、心、脾经,也是我国常用中药之一^[18]。《神农本草经》中曰:“当归治咳逆上气”;《名医别录》记载:“当归无毒,主温中,补五藏,止痛除湿痹”;《景岳全书》中道:“当归养营养血,补气生精,安五脏,益神形”;《本草纲目》亦曰:“当归和血

补血,活血通络,治疗头痛、心腹诸痛”。现代文献报道当归具有抗氧化、抗炎、抗衰老、抗AD等药理作用,同样显示出重要的神经保护功能^[19]。国内吴红彦教授团队就对当归及其有效成份抗AD进行了较为深入的研究,发现当归提取物及有效组分当归多糖、当归挥发油及阿魏酸对东莨菪碱诱发的记忆障碍AD小鼠及侧脑室 $A\beta_{25-35}$ 注射复制AD大鼠均具有较好的治疗作用,可以改善AD大鼠、小鼠的学习记忆能力,其作用机制与提高脑组织胆碱能神经递质活性,提高抗自由基、抗氧化能力及促进 $A\beta$ 代谢等有关^[20-23]。有研究发现,当归水提取物可明显减轻 $A\beta_{1-42}$ 诱导的体外皮层神经元毒性,下调糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)酶活性进而降低tau蛋白磷酸化水平,呈现明显的量效作用^[24]。此外,当归的有效成份藁本内酯^[25-26],阿魏酸对双侧颈总动脉闭塞导致的血管性痴呆(VD)大鼠也具有有良好的保护作用,均可显著改善VD大鼠的学习记忆、增强其认知能力^[27]。而且临床研究也证实阿魏酸钠(当归提取物的药用商品)具有良好的抗VD^[28-29]及抗AD^[30]作用。由黄精、当归药对相关的古籍资料及现代研究文献均表明对具有较明显的抗AD作用。基于此,亦可佐证黄精丸具有防治AD的作用。

2 黄精丸防治AD的研究概况

2.1 黄精丸抗氧化、抗炎、抑制脑内氧化应激 尽管AD的发病机制非常复杂^[31],但脑组织氧化应激、神经炎症反应是公认的基本机制之一,贯穿AD整个病程^[32]。随着年龄增长,脑组织老化,神经细胞膜上的不饱和脂肪酸易被氧化而产生大量活性氧及自由基,白细胞介素-1 β (IL-1 β),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子增加,使中枢神经系统发生炎症反应、处于氧化应激状态;脑内各种自由基、炎症因子又会诱发神经元毒性级联反应,如促进 $A\beta$ 沉积,形成极难溶解的淀粉样斑块,又加剧神经炎症反应,恶化AD病程^[33-34];脑内炎症反应又会激活GSK-3 β ,抑制蛋白磷酸酶2A(PP2A)活性,GSK-3 β ,PP2A分别是tau蛋白磷酸化与去磷酸化的调控酶,故脑内氧化应激的结果会导致过量的tau蛋白磷酸化,造成神经原纤维缠结,破坏神经元骨架结构,从而加重AD症状^[35](图1)。因此,抗氧化、抗炎、抑制脑内氧化应激是治疗AD的重要策略之一^[36]。课题组曾采用局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型,发现黄精丸能改善损伤大鼠的脑神经功能,对大鼠大脑缺血再灌注诱导的氧自由基、脂质过氧化、各种炎症因子损伤具有良好的保护作用^[37],这与魏宪纯教

授团队从抗衰老、抗氧化角度研究黄精丸结果类似^[9,38-39]。课题组采用D-半乳糖注射联合侧脑室一次性注射 $A\beta_{1-42}$ 制作大鼠AD模型,以1,3,9 g·kg⁻¹·d⁻¹的黄精丸提取液灌胃AD大鼠8周,结果发现黄精丸可以升高AD大鼠脑内超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽还原酶(GR),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶活性,降低丙二醛(MDA),白细胞介素-1 β (IL-1 β),TNF- α 等炎症因子水平,进而改善AD大鼠的痴呆症状,提高其学习记忆功能,且随剂量增加,其药效作用越明显^[40]。在此基础上,课题组积极开展黄精丸抗AD相关的临床研究,选取了2018,2019年间临床收治的近百例轻、中度老年痴呆患者,随机分为研究组和对照组,两组患者分别用黄精丸和盐酸多奈哌齐治疗3个疗程(1个治疗月为1疗程),结果发现用黄精丸治疗的研究组

患者痴呆症状明显改善,简易精神状态检查量表(MMSE),改良长谷川痴呆量表(HDS-R),日常生活活动力量表(ADL)等检测指标的评分值明显高于多奈哌齐治疗的对照组;且研究组患者的血生化SOD,GSH-Px等抗氧化酶活性明显升高,MDA,IL-1 β 等炎症因子水平明显降低,显示出良好的抗氧化、抗炎作用;另外黄精丸治疗的研究组患者未出现明显的不良反应,而对照组患者不良反应发生率为32.7%。这与调心方^[41]、活脑方^[42]、升黄益智颗粒^[43-44]、益智健脑颗粒^[45]等复方治疗临床AD患者研究相似,具有较好的疗效,且黄精丸的优势在于可显著降低机体的氧化应激水平。这些结果均表明黄精丸能增强脑内抗氧化系统功能、降低神经炎症反应、减轻中枢神经氧化应激,发挥抗AD作用。

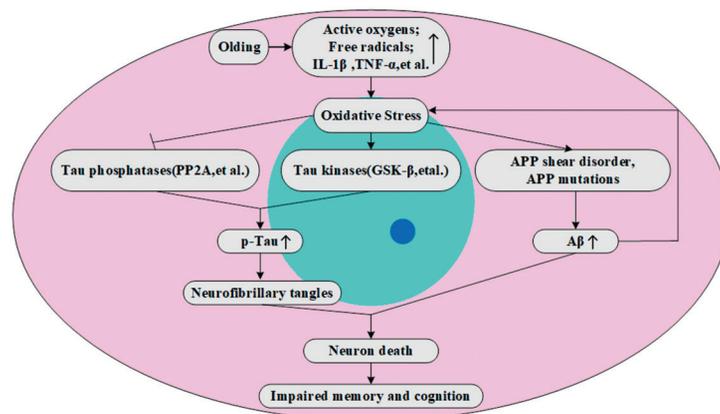


图1 氧化应激与 $A\beta$, p-tau蛋白之间的相互影响及其对AD的作用机制

Fig. 1 Interaction between oxidative stress and $A\beta$, p-tau protein and its mechanism of action on AD

2.2 黄精丸抑制脑内 $A\beta$ 生成、抑制tau蛋白过磷酸化 AD的另一大病理特点是脑内调控 γ -氨基丁酸(GABA)神经递质传递、维护突触膜稳定的APP蛋白被异常剪切成难溶性的毒性 $A\beta$ 片段^[46-47],及参与构成细胞骨架结构的tau蛋白(主要的微管相关蛋白)被过量磷酸化并聚积,引起神经原纤维缠结,最终导致神经元变性、丢失,引发脑部痴呆症状^[48-49]。研究结果发现,黄精丸不但具有良好的抑制AD动物脑内炎症反应、增强抗氧化、减轻氧化应激功能,也可降低其大脑内 $A\beta_{1-42}$ 含量^[40]。最近的研究采用D-半乳糖注射联合侧脑室一次性注射冈田酸方法制作小鼠AD模型,以2.5 g·kg⁻¹·d⁻¹的黄精丸提取液灌胃AD小鼠4周,发现黄精丸可下调AD小鼠海马GSK-3 β mRNA及蛋白表达并降低其蛋白活性,升高PP2A mRNA及蛋白表达,抑制tau蛋白过磷酸

化、恢复tau蛋白功能;同时还发现黄精丸可上调AD小鼠海马 β -连环蛋白(β -catenin)表达并增加其蛋白活性,进而使下游细胞周期蛋白D₁(CyclinD₁)表达增强,促进目的基因转录,这也提示黄精丸防治AD与其调控Wnt/ β -catenin信号通路有关^[50]。

2.3 黄精丸调控Wnt/ β -catenin信号通路 研究表明机体Wnt/ β -catenin信号通路可调控脑内神经元生存与发育、神经干细胞增殖及分化等^[51],也与AD的发生、发展、预后均有密切关系^[52]。不论是AD实验动物脑内,还是AD患者脑内均证实Wnt/ β -catenin信号通路调控异常, β -catenin水平下降,GSK-3 β 水平升高,造成 $A\beta$ 蛋白大量聚积,tau蛋白过磷酸化^[53]。因此,恢复脑内Wnt/ β -catenin信号通路调控功能对AD的治疗具有积极意义。课题组最近的研究采用D-半乳糖及东莨菪碱先后注射复

制小鼠AD模型,然后侧脑室 β -catenin RNAi干预AD小鼠,再以 $2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的黄精丸提取液灌胃AD小鼠4周,结果发现其大脑组织Wnt/ β -catenin信号通路中 β -catenin的上游Wnt1,蓬松蛋白极性片段2(DVL2),GSK-3 β mRNA及蛋白表达水平均无明显变化, β -catenin及其下游的CyclinD₁ mRNA及蛋白表达水平均明显下降,小鼠的学习记忆下降明显,痴呆症状加重,这一结果证实黄精丸可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路转导发挥治疗AD作用^[54]。

3 小结与展望

综上所述,黄精丸运用于AD防治具有扎实的中医理论依据,也取得较好的实验结果及初步的临床疗效支撑。从已取得的黄精丸防治AD相关的实

验与临床研究结果来分析,其防治AD的作用途径与机制有①抗炎、抗氧化机制,降低机体的氧化应激水平;②激活脑内Wnt/ β -catenin信号转导;③调控脑内GSK-3 β ,PP2A等蛋白磷酸酶与蛋白激酶活性平衡,抑制tau蛋白过磷酸化;④减轻脑内A β 蛋白沉积(图2)。因此,黄精丸与地黄饮子^[55]、开心散^[56]等中药复方相似,能多层次、多靶点、多途径地发挥防治AD作用^[57]。黄精丸、地黄饮子、开心散等中药复方功效类似,均具有补肾填精之功效;此外黄精丸还具有活血化瘀之功效,地黄饮子与开心散则化痰开窍。地黄饮子、开心散等中药复方抗AD药理功效、作用机制研究十分深入,但有关黄精丸防治AD作用与机制急需深入研究。

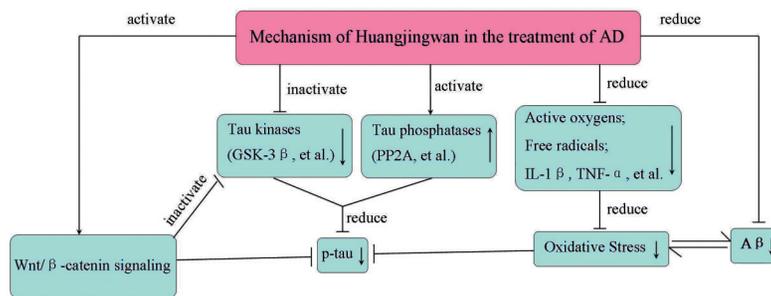


图2 黄精丸防治AD的作用机制

Fig. 2 Mechanism of Huangjingwan in treatment of AD

古方黄精丸已有历史年代,然而实际应用中也有着一些突出的问题:①作为一款优秀的抗衰老方剂,有着“药美价廉”的品质,但推广力度不够,百姓认识度有待提升;②有关该丸相关的实验及临床研究极少有报道,尤其抗AD等方面的脑神经保护研究尚处空白,急待开展;③AD发病机制复杂,现有对黄精丸抗AD的研究,尚未完全阐明其作用机制。故需要有更多的学者参与相关实验与临床研究,阐明其抗衰老的神经保护机制,以使这一古方焕发新的活力,发挥更大的价值。

[参考文献]

[1] STANCIU G D, LUCA A, RUSU R N, et al. Alzheimer's disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement [J]. *Biomolecules*, 2019, 10(1):E40.
[2] 朱杰,张钊,董一筱,等. 阿尔茨海默病及其治疗药物研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(12): 1629-1633.
[3] 刘娟,杨立,张洪. 中医药治疗阿尔兹海默病的研究进展[J]. *世界中医药*, 2016, 11(5):932-935.

[4] 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.
[5] 肖岚,董克礼. 董克礼教授运用补肾活血法治疗阿尔茨海默病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(2): 435-437.
[6] 魏翠柏,田金洲,贾建平. 老年痴呆中医病因病机理论的认识与思考[J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(8): 496-498.
[7] 闫敬来,陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述[J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(7):640-642.
[8] 陈碧兰,于顾然. 从脏虚络病辨证阿尔茨海默病[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(2):116-119.
[9] 魏宪纯,李明杰,张春蕾. 九转黄精丸对衰老小鼠皮肤及血清中脂褐质含量影响的研究[J]. *中医药信息*, 2009, 26(6):51-52.
[10] 杨华杰,龚千锋. 黄精炮制研究的进展[J], *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3):216-222.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S], 北京:中国医药科技出版社, 2015:306-307.
[12] 王慧,袁德培,曾楚华,等. 黄精的药理作用及临床应用研究进展[J]. *湖北民族学院学报:医学版*, 2017,

- 34(2):58-61.
- [13] 柳威,林懋怡,刘晋杰,等. 滇黄精研究进展及黄精研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 226-234.
- [14] 王涛涛,程娟,姚余有. 黄精水煎剂对 β -淀粉样蛋白诱导的大鼠学习记忆能力下降的保护作用研究[J]. 安徽农业大学学报, 2013, 40(1): 95-99.
- [15] 李弋,马凤巧. 黄精对阿尔茨海默病大鼠海马组织形态学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2099-2100.
- [16] 未小明,王爱梅,罗朝辉,等. 黄精对AD模型大鼠空间学习记忆及 $\alpha 7$ nAChR表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(3): 391-396.
- [17] 易玉新,吴石星,叶茂盛,等. $A\beta_{1-42}$ 海马注射致大鼠海马细胞凋亡作用及黄精多糖干预的作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(4): 1044-1045.
- [18] 金益,尚尔鑫,叶亮,等. 当归系列药对的中医应用数据分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 194-199.
- [19] 令红艳. 当归有效成分的抗早老性痴呆药理作用及分子机制探析[J]. 中国卫生产业, 2013, 18: 74-75.
- [20] 谢守嫔,李海龙,吴红彦,等. 当归及其主要有效成分抗痴呆作用机制研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(3): 76-79.
- [21] 吴红彦,李海龙,王虎平,等. 大剂量当归对东莨菪碱致痴呆小鼠模型学习记忆及AchE、ChAT活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 552-554.
- [22] 王虎平,吴红彦,李海龙,等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及 β -淀粉样蛋白代谢的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 51-55.
- [23] 王虎平,吴红彦,李海龙,等. 当归有效组分防治阿尔茨海默病模型大鼠组方配伍优化的实验研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(3): 12-19.
- [24] ZHANG Z, ZHAO R, QI J, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by *Angelica sinensis* extract decreases β -amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in cultured cortical neurons[J]. J Neurosci Res, 2011, 89(3): 437-447.
- [25] XIN J, ZHANG J, YANG Y, et al. Radix *Angelica sinensis* that contains the component Z-ligustilide promotes adult neurogenesis to mediate recovery from cognitive impairment[J]. Curr Neurovasc Res, 2013, 10(4): 304-315.
- [26] FENG Z, LU Y, WU X, et al. Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(2): 313-321.
- [27] 罗云,赵海平,张婧,等. 阿魏酸对血管性痴呆大鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制研究[J]. 药学报, 2012, 47(2): 256-260.
- [28] 黄海华,李明秋,江皋轩,等. 阿魏酸钠治疗血管性痴呆46例[J]. 广东医学, 2012, 33(9): 1330-1332.
- [29] 李深. 阿魏酸钠治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效和安全性观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 142-143.
- [30] 邓政伟,唐飞宇. 阿魏酸钠治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. 现代医院, 2015, 15(2): 60-63.
- [31] CHEN YG. Research progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(13): 1618-1624.
- [32] TONNIES E, TRUSHINA E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 1105-1121.
- [33] 李娟,姚遥,韩怀钦,等. 苦参碱对LPS诱导的阿尔茨海默病小鼠模型学习记忆功能和脑内神经炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 134-139.
- [34] CHEN Z, ZHONG C. Oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(2): 271-281.
- [35] CLAVAGUERA F, GRUENINGER F, TOLNAY M. Intercellular transfer of tau aggregates and spreading of tau pathology: implications for therapeutic strategies [J]. Neuropharmacology, 2014, 76: 9-15.
- [36] KAMAT PK, KALANI A, RAI S, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(1): 648-661.
- [37] 周志军,肖移生. 黄精丸对大鼠大脑局灶性脑缺血损伤保护作用研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2012, 33(1): 88-90.
- [38] 张春蕾,李明杰,魏宪纯. 九转黄精丸对衰老小鼠皮肤组织SOD活力及脂褐质含量影响的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2008, 31(6): 80.
- [39] 魏宪纯,李明杰,张春蕾. 九转黄精丸对衰老小鼠皮肤组织形态学的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3): 278.
- [40] 杨晶莹,肖移生,姜劫琳,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.
- [41] 王健,林水淼,周如倩,等. 调心方治疗阿尔茨海默氏病的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(3): 51-53.
- [42] 陈岩,袁勇. 活脑方治疗阿尔茨海默病肾虚髓减证临床研究[J]. 山东医药, 2008, 48(32): 81-82.
- [43] 张沁园,魏久贞. 升黄益智颗粒治疗阿尔茨海默病临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(4):

- 303-305.
- [44] 丁向东,张沁园,孙强三,等. 升黄益智颗粒治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国老年学杂志,2008,29(16):2023-2024.
- [45] 杨聘,董克礼. 益智健脑颗粒治疗阿尔茨海默病临床研究[J]. 新中医,2013,45(12):56-58.
- [46] RICE H C, MALMAZET D D, SCHREURS A, et al. Secreted amyloid- β precursor protein functions as a GABA_BR1a ligand to modulate synaptic transmission [J]. *Science*, 2019, 363(6423):4827.
- [47] TANG B L. Amyloid Precursor Protein (APP) and GABAergic Neurotransmission[J]. *Cells*, 2019, 8(6): E550.
- [48] MA R H, ZHANG Y, HONG X Y, et al. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(3):307-312.
- [49] MAMUN A A, UDDIN M S, MATHE B, et al. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8):1417-1420.
- [50] 钱红月,肖移生,侯吉华,等. 黄精丸对D-半乳糖和冈田酸所致学习记忆障碍小鼠海马Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):17-25.
- [51] YUE Y, XUE Q, YANG J, et al. Wnt-activated olfactory ensheathing cells stimulate neural stem cell proliferation and neuronal differentiation [J]. *Brain Res*, 2020, doi:10.1016/j.brainres.2020.146726.
- [52] JIA L, PINA-CRESPO J, LI Y. Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1):104.
- [53] TAPIA-ROJAS C, INESTROSA N C. Loss of canonical Wnt signaling is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(10):1705-1710.
- [54] 杨晶莹,高萌,左爱仁,等. β -catenin RNA干扰对黄精丸治疗学习记忆障碍小鼠的信号通路机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):7-16.
- [55] 韩冉,马涛,张志辰,等. 地黄饮子治疗阿尔茨海默病的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):124-130.
- [56] 毕婷婷,战丽彬,张栎婧. 基于中药整合药理学平台探究开心散治疗AD的物质基础与作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(16):135-141.
- [57] 胡增峣,黄晏,刘港,等. 中药复方治疗老年痴呆的用药规律分析[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5): 252-256.

[责任编辑 周冰冰]