

# 涤痰汤对老年轻度认知功能障碍大鼠海马 $A\beta_{1-42}$ 含量及 PS-1, PS-2 表达的影响

周黎<sup>1,3</sup>, 刘玲<sup>1,2\*</sup>, 石和元<sup>1</sup>, 覃伟<sup>4</sup>, 董欢欢<sup>2</sup>

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 湖北省中医院 脑病科, 武汉 430061;  
3. 武汉市中医医院 科教科, 武汉 430014; 4. 恩施州中心医院 中医部, 湖北 恩施 445000)

**[摘要]** **目的:** 观察涤痰汤对老年轻度认知功能障碍(MCI)大鼠海马  $\beta$  淀粉样蛋白( $A\beta_{1-42}$ )含量及早老素 1(PS-1)、早老素 2(PS-2)表达的影响。**方法:** 将 60 只 13 月龄 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、西药组、涤痰汤高剂量组、涤痰汤低剂量组, 另设 12 只 3 月龄青年大鼠作为青年对照组。模型组、西药组、涤痰汤高、低剂量组采用中年大鼠颈部皮下注射 *D*-半乳糖 8 周结合半高脂饮食 4 周的方法建立老年轻度认知功能障碍大鼠模型。第 5~8 周, 涤痰汤高、低剂量组分别 *ig* 给予涤痰汤 8.55, 4.275  $g \cdot kg^{-1}$ , 西药组 *ig* 给予盐酸多奈哌齐 0.9  $mg \cdot kg^{-1}$ , 空白组、模型组、青年组 *ig* 给予等容积的蒸馏水, 每日 1 次。采用 Morris 水迷宫检测大鼠学习记忆能力, 酶联免疫测定法(ELISA)检测大鼠海马组织  $A\beta_{1-42}$  含量, 免疫组化法检测海马 PS-1, PS-2 阳性表达。**结果:** 与空白组比较, 模型组大鼠平台逃避潜伏期延长( $P < 0.01$ ), 海马 CA1 区 PS-1, CA3 区 PS-2 阳性表达增多( $P < 0.01$ ), 海马  $A\beta_{1-42}$  含量上升( $P < 0.05$ )。与模型组相比, 涤痰汤低、高剂量组大鼠平台逃避潜伏期缩短( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 海马  $A\beta_{1-42}$  含量下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 海马 PS-1, PS-2 表达均下降( $P < 0.01$ )。**结论:** 涤痰汤可能通过下调模型大鼠海马 PS-1, PS-2 水平, 降低海马  $A\beta_{1-42}$  含量, 从而改善老年轻度认知功能障碍大鼠的学习记忆能力。

**[关键词]** 轻度认知功能障碍; 涤痰汤;  $\beta$  淀粉样蛋白; 早老素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0120-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080120

## Influence of Ditan Tang on Content of $A\beta_{1-42}$ and Expressions of PS-1, PS-2 in Hippocampus of Senile Mild Cognitive Impairment Rats

ZHOU Li<sup>1,3</sup>, LIU Ling<sup>1,2\*</sup>, SHI He-yuan<sup>1</sup>, QIN Wei<sup>4</sup>, DONG Huan-huan<sup>2</sup>  
(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Department of Neurology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Wuhan 430061, China; 3. Department of Science and Education, Wuhan Hospital of TCM, Wuhan 430014, China; 4. Department of TCM, Enshi Central Hospital, Enshi 445000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the influence of Ditan Tang on the content of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta_{1-42}$ ) and expressions of presenilin (PS) -1, PS-2 in hippocampus of senile mild cognitive impairment (MCI) rats. **Method:** Sixty 13 months old rats were randomly divided into normal group, model group, Donepezil 0.9  $mg \cdot kg^{-1}$  group, the high dose and low dose groups (8.55, 4.28  $g \cdot kg^{-1}$ ) of Ditan Tang, 12 three months old rats were as young normal group. The senile MCI rats model was established by subcutaneous injection of *D*-galactose for 8 weeks and fed with semi-high-fat diet for 4 weeks in model group, Donepezil group, the high dose Ditan Tang group, and low dose Ditan Tang group. The learning and memory ability was tested by Morris water maze test in rats. Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) method was used to detect the levels of  $A\beta_{1-42}$  in hippocampus. Levels of PS-1 and PS-2 in hippocampus were detected by immunohistochemistry. **Result:** Compared with normal group, the escape latency in model group rats was significantly prolonged ( $P < 0.01$ ), the content of  $A\beta_{1-42}$  in

**[收稿日期]** 20141108(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81273648)

**[第一作者]** 周黎, 硕士, 主治医师, 从事老年病及脑病的中医药防治临床与科研, Tel: 027-82852235, E-mail: chinese\_yew@163.com

**[通讯作者]** \* 刘玲, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治脑病临床与科研, Tel: 027-88929147, E-mail: lingliu07199@aliyun.com

hippocampus increased significantly ( $P < 0.01$ ), and the expressions of PS-1 and PS-2 in hippocampus also increased ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the escape latency of Ditan Tang group (high dose and low dose) were significantly shortened ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The content of  $A\beta_{1-42}$  in hippocampus on both high and low dose group of Ditan Tang decreased ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The expressions of PS-1 and PS-2 in hippocampus on both high and low dose group decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The Ditan Tang may decrease the contents of  $A\beta_{1-42}$  and the expressions of PS-1 and PS-2 in hippocampus. It might be reason of improving cognitive dysfunction in rats.

[**Key words**] mild cognitive impairment; Ditan Tang;  $\beta$ -amyloid; presenilin

轻度认知功能障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的认知功能缺损状态,以记忆障碍为主要特点,是老年痴呆(AD)的发病危险人群。每年约 10%~15%的 MCI 患者会发展为 AD,AD 患者中有 2/3 由 MCI 转化而来<sup>[1]</sup>。早期发现,积极防治 MCI,有可能延缓或阻止老年痴呆的发生和发展,对老年痴呆的一级和二级预防都至关重要。中医学认为“呆病多痰”,“治呆不治痰非其治也”,临床从痰邪致病论治健忘、痴呆等衰老相关性疾病具有确切的疗效,在现今 MCI 防治的研究中受到了广泛关注<sup>[2]</sup>。涤痰汤出自南宋严用和的《济生方》,全方具有豁痰开窍,醒神定志功效。课题组前期动物实验均证实<sup>[3-6]</sup>涤痰汤能明显改善痴呆大鼠学习记忆能力。本研究按照文献方法<sup>[7]</sup>采用 13 月龄大鼠颈部皮下注射 D-半乳糖结合半高脂饮食建立老年轻度认知功能障碍大鼠模型,通过行为学观察、海马  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) 含量以及早老素 1(PS-1),早老素 2(PS-2) 蛋白表达,阐明涤痰汤治疗轻度认知功能障碍的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 13 月龄 SD 大鼠 60 只,雌雄各半。青年 SD 大鼠 12 只,体重 200~250 g,雌雄各半。实验动物购于武汉大学实验动物中心,合格证号 SCXK(鄂)2008-0004;饲养于湖北中医药大学实验动物中心 SPF 级屏障动物房。

**1.2 药物** 涤痰汤原方(制天南星 8 g,制半夏 8 g,炒枳实 6 g,茯苓 6 g,橘红 5 g,石菖蒲 3 g,人参 3 g,竹茹 2 g,甘草 1.5 g,生姜 5 g)经水煎制成浓缩液,药材购于湖北省中医院门诊部中药房。该方水煎两次,煎液过滤,混合后加热浓缩至含生药量  $0.855 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  保存备用。盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H20050978]。

**1.3 试剂与仪器** D-半乳糖(国药集团化学试剂有限公司,批号 20130229),高脂饲料(配方:5% 猪油 + 0.5% 胆固醇 + 5% 蛋黄粉 + 89.5% 基础饲料,

湖北中医药大学实验动物中心提供),兔抗 PS-1(美国 EPI 公司,批号 2094-1),兔抗 PS-2(美国 EPI 公司,批号 1987-1),山羊抗兔鼠通用二抗(丹麦 DAKO 公司,批号 K5007),组化试剂盒 DAB 显色剂(丹麦 DAKO 公司,批号 K5007),大鼠  $A\beta_{1-42}$  ELISA 试剂盒(北京博奥森,批号 ER-1087)。DMS-2 型 Morris 水迷宫实验系统(中国医学科学院药物研究所),RM2016 型病理切片机(上海徕卡仪器有限公司),ECLIPSE TI-SR 型倒置荧光显微镜(日本尼康公司),DS-U3 型成像系统(日本尼康公司),RT-2100C 型酶标仪(美国杜雷公司)。

## 2 方法

**2.1 模型制备及分组** SPF 级 13 月龄 SD 大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 5 组,即空白组、模型组、涤痰汤高剂量组(以下简称涤高组)、涤痰汤低剂量组(以下简称涤低组)、西药组,每组 12 只,另设青年大鼠 12 只作为青年组对照。参照文献造模方法<sup>[6]</sup>,模型组、涤高组、涤低组、西药组均每日颈背部皮肤 75% 乙醇消毒后,颈背部 *sc* D-半乳糖  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,并自第 5 周起同时给予半高脂饲料喂食,至第 8 周末,构建老年认知功能障碍大鼠模型。空白组、青年组则改为每日颈背部 *sc* 等量生理盐水,饲喂普通饲料,至第 8 周末。

**2.2 给药** 涤高组、涤低组、西药组大鼠,于第 5 周开始 *ig* 给药,给药量均按人与大鼠体表面积系数比确定。涤痰汤高、低剂量组给药量为涤痰汤折合生药量  $8.55, 4.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,西药组给药量为盐酸多奈哌齐  $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (使用时粉碎,溶解于蒸馏水配制成混悬液),空白组、模型组、青年组给予等容积的蒸馏水 *ig*。各组均按  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  *ig*,每日 1 次,至第 8 周末止。

**2.3 动物学习记忆能力评价** 给药结束后进行行为学检测,采用 Morris 水迷宫实验评价药物对模型动物学习记忆的影响。定位航行实验:将大鼠面向池壁分 4 个象限放入水中,记录其在 2 min 内寻找

到平台的时间(逃避潜伏期),历时 5 d。

**2.4 取材及标本制备** 行为学测试后,禁食 12 h, 10% 水合氯醛腹腔麻醉,每组选取 6 只随即断头处死,在低温下快速取出全脑,分离出大脑皮层和海马,置液氮中速冻,转存于 -80 °C 冰箱待测。剩余 6 只大鼠剪开右心耳,经升主动脉用 0.01% 肝素生理盐水冲净血液,继用预冷 4 °C 的含 4% 多聚甲醛的固定液进行灌注固定 1 h,断头取全脑,常规脱水、透明、浸蜡、包埋,选取海马部位,将蜡块切成 4 μm 冠状切片。

**2.5 海马  $A\beta_{1-42}$  含量测定** 取 1% 脑匀浆按  $A\beta_{1-42}$  ELISA 试剂盒说明书逐步操作。依据酶标仪 450 nm 处吸光度(A)及标准曲线,计算  $A\beta_{1-42}$  蛋白含量。

**2.6 PS-1, PS-2 免疫组化检测** 根据试剂盒说明书的操作步骤,分别进行免疫组化染色。抗体稀释比例:PS-1 为 1:1 000, PS-2 为 1:100。染色后每组内每张切片挑选 3 个 200/400 倍视野进行拍

照观察:应用 Image-Pro Plus 6.0 软件选取相同的棕黄色作为判断所有照片阳性的统一标准,对每张照片进行分析得出每张照片阳性的累积吸光度(IA)。拍照时尽量让组织充满整个视野,保证每张照片的背景光一致。每组所有照片的平均值代表该组的 IA。

**2.7 统计分析** 所得数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 19.0 进行统计分析,组间数据比较用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

### 3 结果

**3.1 涤痰汤对大鼠定位航行实验潜伏期的影响** 应用 Morris 水迷宫检测对大鼠学习记忆能力进行比较,各组大鼠随着训练天数的增加,寻找平台的潜伏期均逐渐缩短。训练第 5 天,模型组较空白组、青年组大鼠寻找平台逃避潜伏期均明显延长 ( $P < 0.01$ ),表明造模成功。与模型组相比,涤高组、西药组潜伏期均明显缩短 ( $P < 0.01$ ),涤低组、潜伏期亦缩短 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 涤痰汤对大鼠定位航行实验潜伏期的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 1 Influences of Ditan Tang on escape latency of place navigation test in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	逃避潜伏期/s				
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
青年	-	97 ± 37	57 ± 37	34 ± 34	31 ± 29	21 ± 18
空白	-	112 ± 20	91 ± 20 <sup>1)</sup>	65 ± 45	59 ± 46	49 ± 36 <sup>1)</sup>
模型	-	110 ± 20	93 ± 41 <sup>1)</sup>	90 ± 36 <sup>2)</sup>	88 ± 42 <sup>2)</sup>	87 ± 38 <sup>2,3)</sup>
盐酸多奈哌齐	9 × 10 <sup>-4</sup>	110 ± 22	96 ± 22 <sup>1)</sup>	78 ± 41 <sup>1)</sup>	62 ± 40	51 ± 30 <sup>5)</sup>
涤痰汤	8.55	112 ± 21	88 ± 21	73 ± 44 <sup>1)</sup>	58 ± 39	49 ± 25 <sup>5)</sup>
	4.28	113 ± 23	90 ± 23 <sup>1)</sup>	75 ± 48 <sup>1)</sup>	66 ± 43 <sup>1)</sup>	61 ± 33 <sup>4)</sup>

注:与青年组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与空白组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组相比,<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>5)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 同)。

**3.2 对大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量的影响** 与空白组相比,模型组大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量明显增多 ( $P < 0.05$ );与青年组相比,空白组大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量增多 ( $P < 0.05$ );与模型组相比,涤高组大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量显著下降 ( $P < 0.01$ ),涤低组大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量亦下降 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.3 对大鼠海马 CA1 区 PS-1, CA3 区 PS-2 表达的影响** 光镜下可见阳性标记物为棕褐色或棕黄色颗粒,PS-1, PS-2 阳性表达分别主要分布于 CA1 区, CA3 区海马神经元胞质。与青年组相比,空白组大鼠海马组织 PS-1, PS-2 表达均显著增多 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );与空白组相比,模型组大鼠海马组织 PS-1, PS-2 表达亦增多 ( $P < 0.01$ );与模型组相比,涤高组、涤低组、西药组大鼠海马 PS-1, PS-2 表达均下降

( $P < 0.01$ );与涤高组相比,涤低组、西药组海马 PS-1, PS-2 表达有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。见表 3, 图 1, 2。

表 2 涤痰汤对大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Influence of Ditan Tang on contents of  $A\beta_{1-42}$  in hippocampus of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

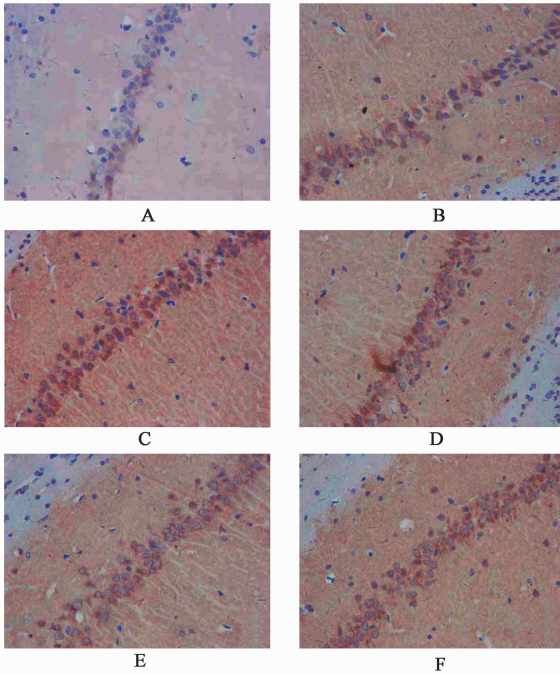
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	$A\beta_{1-42}$ /ng·L <sup>-1</sup>
青年	-	762 ± 66
空白	-	831 ± 58 <sup>1)</sup>
模型	-	919 ± 44 <sup>2,3)</sup>
盐酸多奈哌齐	9 × 10 <sup>-4</sup>	877 ± 60
涤痰汤	8.55	824 ± 52 <sup>5)</sup>
	4.28	850 ± 49 <sup>4)</sup>

表 3 涤痰汤对大鼠海马 CA1 区 PS-1, CA3 区 PS-2 表达的影响  
( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Influences of Ditan Tang on IA of PS-1 and PS-2 in hippocampus of rats( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	海马 CA1 PS-1/IA	海马 CA3 PS-2/IA
青年	-	29 ± 20	455 ± 157
空白	-	504 ± 80 <sup>1)</sup>	762 ± 189 <sup>1)</sup>
模型	-	3 466 ± 84 <sup>1,2)</sup>	6 476 ± 332 <sup>1,2)</sup>
盐酸多奈哌齐	9 × 10 <sup>-4</sup>	1 244 ± 62 <sup>3,5)</sup>	2 111 ± 220 <sup>3,5)</sup>
涤痰汤	8.55	798 ± 67 <sup>3,4)</sup>	831 ± 120 <sup>3,4)</sup>
	4.28	2 010 ± 67 <sup>3,4,5)</sup>	2 888 ± 268 <sup>3,4,5)</sup>

注:与青年组相比<sup>1)</sup>P < 0.01;与空白组相比<sup>2)</sup>P < 0.01;与模型组相比<sup>3)</sup>P < 0.01;与盐酸多奈哌齐组相比<sup>4)</sup>P < 0.01;与涤痰汤 8.55 g·kg<sup>-1</sup>组相比<sup>5)</sup>P < 0.01。



A. 青年组; B. 空白组; C. 模型组; D. 盐酸多奈哌齐 0.9 mg·kg<sup>-1</sup>组; E. 涤痰汤 8.55 g·kg<sup>-1</sup>组; F. 涤痰汤 4.28 g·kg<sup>-1</sup>组(图 2 同)

图 1 涤痰汤对大鼠海马 CA1 区 PS-1 表达的影响(免疫组化, × 400)

Fig. 1 Influence of Ditan Tang on expressions PS-1 rats in hippocampal CA1 area (Immunohistochemistry, × 400)

#### 4 讨论

MCI 的防治对预防老年痴呆意义重大。目前, MCI 治疗大多借鉴 AD 治疗方案, 乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)是目前用于 AD 治疗的一线药物, 盐酸多奈哌齐(商品名:安理申)是目前全世界应用最广泛的 AChEI。但该药对预防 MCI 进一步向痴呆

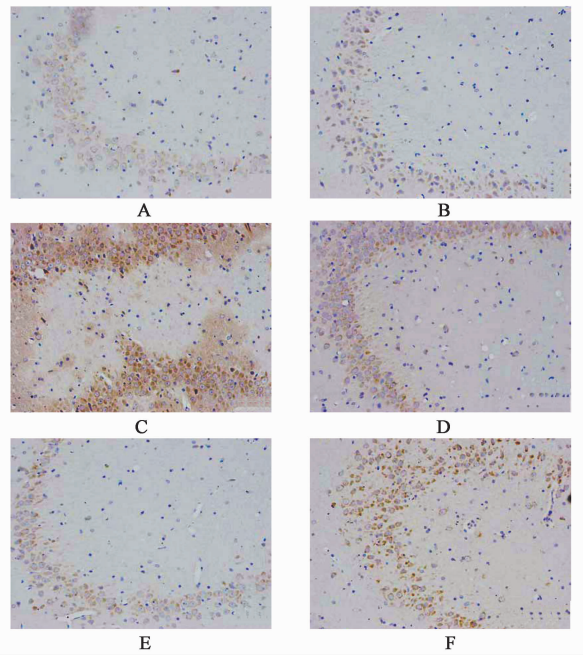


图 2 涤痰汤对大鼠海马 CA3 区 PS-2 表达的影响(免疫组化, × 200)

Fig. 1 Influence of Ditan Tang on expressions PS 2 rats in hippocampal CA3 area (Immunohistochemistry, × 200)

期进展的疗效上还存在争议<sup>[8]</sup>。笔者遵循中医理论“百病皆由痰作祟”、“怪病多痰”的指导, 结合临床体会认为, 痰浊是其发生的关键因素<sup>[9]</sup>。课题组前期研究已经证实涤痰汤能明显提高 AD 模型大鼠中枢胆碱能系统的活性, 降低 AchE 的活性, 对中枢胆碱能系统损伤有保护作用<sup>[2]</sup>。涤痰汤还能够降低脑组织细胞凋亡率, 改善脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能缺损程度<sup>[3]</sup>。

Aβ 作为 AD 老年斑的主要成分, 是淀粉样蛋白前体(APP) 经 β-和 γ-分泌酶相继作用产生的, Aβ 生成、含量与 γ-分泌酶的功能密切相关。γ-分泌酶是一种大相对分子质量的多蛋白复合体<sup>[10]</sup>, 包括 PS, 前咽缺陷蛋白-1 (APH-1), 单过性跨膜蛋白(NCT)和早老素增强子-2(Pen-2)等 4 个亚基。PS 有 PS1 和 PS2 两种具有酶活性的同源物, 其正确表达对于神经发育以及功能的维持具有重要的意义。PS1 可通过调节 APP 代谢、Notch 信号传导、钙信号调节、细胞凋亡等多个途径影响神经细胞的生物学行为<sup>[11]</sup>。研究发现<sup>[12]</sup>, PS1 突变是引起 Aβ<sub>1-42</sub> 的过度合成和增强 γ-分泌酶活性的一个主要因素。位于 1 号染色体上的 PS-2 为膜蛋白, 与 PS-1 有很高的同源性(67%), 变异的 PS-2 基因可引起细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

本研究参照文献造模方法<sup>[6]</sup>, 采用 13 月龄大鼠

颈背部皮下注射 *D*-半乳糖结合半高脂饲料喂食构建老年认知功能障碍大鼠模型。实验结果显示:模型组大鼠较青年组和空白组寻找平台逃避潜伏期延长,学习记忆能力明显下降,与文献报道一致<sup>[14]</sup>;而模型组较青年组、空白组  $A\beta_{1-42}$  含量均显著上升,CA1 区 PS-1, CA3 区 PS-2 阳性表达增多,提示 PS-1, PS-2 表达增多可能引起  $A\beta_{1-42}$  含量上升,最终引起模型大鼠认知功能下降。与模型组大鼠相比,涤痰汤高、低剂量组水迷宫定位航行实验潜伏期明显缩短;涤高组、涤低组、西药组大鼠海马  $A\beta_{1-42}$  含量, PS-1, PS-2 表达均下降。说明涤痰汤可能通过下调大鼠海马 PS-1, PS-2 水平,从而降低海马  $A\beta_{1-42}$  含量,最终改善老年认知功能障碍大鼠的学习记忆能力。

涤痰汤出自南宋严用和的《济生方》,方中姜半夏燥湿化痰降浊,橘红理气化痰;石菖蒲开窍祛痰,醒神健脾;制天南星既助半夏化痰,又可熄风定志;竹茹化痰除烦;枳实降气破气;人参味甘,大补元气,调荣养卫,善补脾肺之气;茯苓淡渗利湿健脾,又安神定志。诸药合用具有豁痰开窍,醒神定志功效,使痰浊得化,脑窍得通,呆病得治。本课题在前期研究基础上,进一步阐释涤痰汤防治 MCI 的作用及机制,为涤痰汤防治本病的深入研究提供实验依据。

[参考文献]

[1] Petersen R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3):183-194.  
[2] 高磊,刘美霞,刘剑刚,等. 中药复方防治老年性痴呆药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2011, 31(12): 1225-1227.  
[3] 刘玲,姜幼明,余世敏,等. 涤痰汤对 AD 模型大鼠中枢胆碱能系统的影响[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31

(5):10-11.

[4] 刘玲,张勇,王海燕,等. 涤痰汤对大鼠脑缺血再灌注损伤神经细胞凋亡的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2005(4):5-6.  
[5] 马正宏 马作峰. 涤痰汤治疗急性脑梗塞临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(4):114-115.  
[6] 余世敏,刘玲,王平. 涤痰汤治疗老年性痴呆的理论探析[J]. 福建中医药, 2007, 38(2):49-50.  
[7] 姚明江,李浩,赵文明,等. *D*-半乳糖合并半高脂饲料致认知功能障碍大鼠模型的建立及评价[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(6):647-650.  
[8] Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, et al. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? [J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(4):676-682.  
[9] 赵厚睿,孔明望,王平. 从痰论治老年痴呆研究述评[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4):640-642.  
[10] Jakob Roetne R, Jacobsen H. Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches [J]. Angew Chem (Int Ed Engl), 2009, 48(17):3030-3059.  
[11] Zhang S, Zhang M, Cai F, et al. Biological function of Presenilin and its role in AD pathogenesis [J]. Trau Slatioual Neurodegeueration, 2013, 2(1):15-27.  
[12] Bergmans B A, De Strooper B. Therapeutic strategies [J]. Laucety secretases; from cell biology to neurol, 2010, 9(2):215-226.  
[13] Albrecht S, Bourdeau M, Bennett D, et al. Activation of caspase-6 in aging and mild cognitive impairment [J]. Pathol, 2007, 170(4):1200-1209.  
[14] 姚明江,李浩,赵文明,等. 还脑益聪方对早期认知功能障碍大鼠海马病理形态、炎症因子和氧化应激指标的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 300-302.

[责任编辑 聂淑琴]