

· 综述 ·

补肾复方抗老年痴呆作用机制的研究进展

刘根¹, 温智林¹, 贺文彬^{1,2*}, 陈乃宏^{1,2*}

(1. 山西中医学院, 中医脑病学山西省重点实验室, 脑藏象学山西省高等学校重点实验室, 太原 030619; 2. 中国医学科学院北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050)

[摘要] 补肾复方这一在中医理论指导下的产物被认为对老年性痴呆具有潜在的治疗价值,已逐渐受到国内外学者的关注。近10年来相关的研究成果显示:补肾复方对老年性痴呆具有较好的防治效果,其大部分不仅能够显著改善痴呆动物模型的认知功能障碍,而且对致病因素导致的大脑病理性改变也有积极的作用,有些补肾复方已经在临床观察中取得了可观的疗效。补肾复方这种促智抗老年痴呆的作用背后可能涉及某种或某些生物学机制,研究者们对其进行了广泛的研究并取得了一定的进展,但这些研究大多没有突出中医的特色。

[关键词] 补肾复方; 促智; 老年性痴呆(阿尔兹海默病); 脑内神经递质; $A\beta$ 抑制剂; 免疫治疗剂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0182-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016190182

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1053.032.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 10:53

Development of Experiment on Treating Alzheimer's Disease with Bushen Compound

LIU Gen¹, WEN Zhi-lin¹, HE Wen-bin^{1,2*}, CHEN Nai-hong^{1,2*}

(1. Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Encephalopathy & Higher Education, Key Laboratory of Brain Science in Shanxi province, Taiyuan 030619, China; 2. Institute of Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

[Abstract] Bushen compound which is guided by traditional Chinese medicine (TCM) theory is considered to have potential therapeutic value for Alzheimer's disease, and it has gradually obtained attention from scholars both at home and abroad. In the study of last ten years, Bushen compound had better prevention and treatment effects for Alzheimer's disease. It could not only significantly improve cognitive dysfunction in dementia animal models, but also have positive effects for the pathogenic factors-included histopathology changes in the brain. Considerable efficacy has been obtained for some Bushen compound prescriptions in clinical observation. The nootropic and anti-senile dementia effects of Bushen compound may involve one or more biological mechanisms. Researchers have made extensive research on Bushen compound, but the characteristics of traditional Chinese medicine is not highlighted.

[Key words] Bushen compound; nootropic effect; Alzheimer's disease; brain neurotransmitter; $A\beta$ inhibitor; immunotherapeutic agent

[收稿日期] 20151007(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473375,81273629);山西省基础研究计划项目(2014011047-2);山西省回国留学人员科研项目(2013-134)

[第一作者] 刘根, 硕士, 从事中医药防治脑病的基础和临床研究, Tel:18636909449, E-mail:18636909449@163.com

[通讯作者] * 贺文彬, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中医脑藏象学研究, Tel:0351-2272164, E-mail:hewb@sxtcm.com;

* 陈乃宏, 研究员, 博士生导师, 从事分子神经药理学、中药药理学研究, E-mail:chennh@imm.ac.cn

老年性痴呆,又称为阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD),目前国际上治疗这种疾病的药物包括胆碱能增强剂,非胆碱类神经递质调节剂, $\alpha\beta$ 抑制剂,免疫治疗剂,抗氧化和自由基清除剂等,这些药物大部分只能减缓认知功能障碍和神经精神症状,且副作用普遍较大,治疗靶点单一,远期疗效差。AD 是与老化密切相关的中枢神经退行性疾病,中医虽然没有老年痴呆这一病名,但就其发病特征而言一般将其辨为“肾精亏虚,髓海失养”证,根据中医“异病同治”的特点,“补肾益智,填精生髓”为此病治法。由补肾益智类中药组成的补肾复方属于天然药物,与化学合成药物不同,其防治 AD 具有多靶点治疗,副作用小,远期疗效可观等优势。

1 以脑内神经递质为作用靶点

1.1 以中枢胆碱能系统为靶点 研究表明,老年痴呆患者学习记忆能力普遍低下与大脑乙酰胆碱(ACh)含量低下有关^[1]。ACh 通过乙酰胆碱转移酶(ChAT)合成,被乙酰胆碱酯酶(AchE)水解,与受体结合以完成信息传递。机体生理性认知功能依赖于中枢胆碱能系统正常活动,因此,通过干预乙酰胆碱代谢的不同环节,最终促使脑内 ACh 含量增高及功能的正常发挥是治疗老年痴呆的一种有效途径。

脑内 ChAT 与 AchE 含量的增减能够直接影响脑组织中乙酰胆碱的含量。目前,国内研究人员采用不同的 AD 动物模型证实了补肾类复方可以通过提高 ChAT 含量或活性,抑制 AchE 的活性,以增加 ACh 含量。AD 患者脑内铝的含量明显超标,铝的过量摄入会使大鼠海马乙酰胆碱减少,有人就此提出了铝中毒假说,根据此假说制造的慢性铝中毒模型被广泛应用于实验研究。研究者发现通经补肾中药方可提高铝诱导的 AD 模型大鼠中枢胆碱能系统失衡状况^[2]。普遍认为,基底前脑中枢胆碱能系统损害是 AD 发病的关键,据此,采用化学和外科摧毁基底核的造模方法被普遍采用,有研究者发现补肾类复方可以保护 2 种方法造成的中枢胆碱能系统损害^[3-4]。AD 患者大脑病理变化多样,复合式动物模型较单一式更具代表性,研究者采用复合 AD 大鼠模型对补肾方剂寿聪胶囊进行了研究,发现其能明显改善该模型大鼠的学习与记忆能力,减轻大脑神经细胞的病理改变,其机制可能与拮抗 D-半乳糖所致自由基的过氧化损伤,抑制东莨菪碱所致胆碱能神经系统的功能损害,上调 ChAT 表达,促进 ACh 合成有关^[5]。此外,有研究显示参乌胶囊明显改善线粒体缺陷致痴呆模型大鼠学习记忆能力,其药理作

用机制也与保护脑内胆碱能系统功能相关^[6]。ACh 与其受体结合的程度决定了其生物学效应的发挥。有些补肾复方还可通过保护中枢 M 胆碱受体神经元,提高 M 受体结合力,增强中枢胆碱能系统功能,从而达到防治 AD 的目的^[7-8]。

1.2 以单胺类神经递质为靶点 单胺类递质包括肾上腺素(E),去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)等,其释放增加有利于增强中枢兴奋性,易化神经信号传递,诱发突触可塑性长时程增强而有利于学习记忆。研究者发现补肾复方(TNY)可有效拮抗脑单胺类神经递质 NE, DA, 5-HT 的减少及改善衰老大鼠模型的认知功能障碍^[9]。另一项研究表明,补肾复方脑康冲剂可以改善增龄性认知障碍,抗氧化应激引起的脑病理损伤及减轻脑老化伴随的中枢单胺类递质分泌不足^[10]。

1.3 以一些氨基酸类递质为靶点 与 AD 相关的氨基酸类神经递质主要是谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(GABA)。Glu 在神经系统生长、发育、学习和记忆中起重要作用,而 GABA 损伤后可引起严重的皮质功能障碍。有研究者发现左归丸和右归丸能通过调整下丘脑氨基酸类神经递质受体(NMDAR1, GABAAR α 1)表达,改善中枢神经系统功能^[11]。还有研究者采用中药血清药理学方法研究补肾复方含药血清(BS)对离体神经细胞模型的神经保护作用,发现其保护机制与通过促进神经细胞增殖及拮抗 Glu 兴奋性神经毒损伤有关^[12]。

1.4 调节多种神经递质 有些补肾复方防治 AD 以多种神经递质为靶点。张吉仲等^[13]等采用老年肾精亏虚痴呆大鼠天冬氨酸(Asp),甘氨酸(Gly)和 GABA 的含量。江雪华等^[14]推测补肾复方(NLZB)治疗东莨菪碱所致小鼠认知障碍的机理可能与抑制 AchE 合成、上调 Glu 与 GABA 的比例有关。还有一些研究者发现,补肾复方(TSYZF)可提高慢性铝中毒 AD 大鼠模型脑内 ACh 含量和降低 Glu,保护大脑神经元^[15]。

2 抑制 β -淀粉样蛋白(A β)聚集和微管相关蛋白(Tau)蛋白过度磷酸化

AD 的主要病理变化包括老年斑(SP),神经纤维缠结(NFT)等。A β 是 SP 的主要成分,其由 APP 水解而成,即 APP 由 α -分泌酶裂解而产生 β -淀粉样前体蛋白(β -APP),其进一步被 γ -分泌酶或 β -分泌酶, γ -分泌酶两条途径裂解为 A β 。研究者发现补肾类复方可以通过抑制相关分泌酶或降低 APP 与 β -淀粉样蛋白的过度表达来降低 A β 脑内积聚^[16-17]。

Tau 蛋白的过度磷酸化可以使脑神经结构和功能发生异常,最终导致 NFT 的产生。研究者发现自拟补肾复方可以通过抑制促 Tau 蛋白异常磷酸化相关激酶 CaMK II- α 的活性而发挥抗 AD 的作用^[18]。此外,有些补肾复方可以全面改善痴呆大鼠 SP, NFT 等脑病理改变^[19]。

3 抗免疫炎症反应

大量研究证实, A β 沉积过程中首先激活小胶质细胞活化和星形胶质细胞聚集,随后激活了中枢免疫活性细胞,这些细胞过度分泌一系列细胞因子和神经毒性产物,引发炎症反应,最终造成神经细胞的损伤直至凋亡。因此免疫炎症反应机制在 AD 发病过程中发挥着重要作用。补肾复方(加味五子衍宗方)可有效降低脂多糖(LPS)诱导的 BV-2 小胶质细胞炎症反应程度,可能是通过阻止核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路介导的炎症反应进一步发生以及 NADPH 氧化酶介导的氧化应激实现的^[20]。

一些学者从炎症信号通路相关蛋白及炎症细胞因子的方面观察了补肾复方对炎症反应的阻断作用^[21-22]。还有研究者发现补肾名方地黄饮子也可通过上述机制明显改善痴呆大鼠的学习记忆能力^[23]。

4 抗氧化应激

氧化应激状态在 AD 脑病理变化过程中较早出现,其可加速神经退行性病变。据此,抗氧化应激手段被用于防治 AD。超氧化物歧化酶(SOD)活性高低是反映机体清除氧自由基能力的一项重要指标,丙二醛(MDA)则可反映机体氧化应激过程中细胞损伤的程度,二者常被用于药物抗氧化应激机制的研究。研究证明,补肾复方(天参益智方)可以通过升高 SOD,降低 MDA 而减轻 AD 由于氧化应激而造成的大脑神经退行性病变^[24]。氧化应激可诱发细胞凋亡,有研究人员证明补肾复方不仅可以抗氧化应激,还可以通过下调凋亡相关蛋白表达来抑制神经元凋亡,推断其提高 AD 动物模型学习记忆能力可能通过上述途径实现^[25-26]。另有研究者证实补肾复方(益智健脑颗粒)可调节 SAMP8 系快速老化小鼠内嗅区组织的多种蛋白质表达,提示该药具有多靶点治疗的作用,且可能通过改善线粒体功能障碍、抗氧化应激、抑制神经细胞凋亡、保护神经元等途径来实现其治疗 AD 的作用^[27]。

5 抑制神经细胞凋亡

细胞凋亡贯穿于 AD 脑病理变化全程,其可由多种因素导致,除了免疫炎症反应、氧化应激反应、

神经毒性等诱发因素外,异常细胞周期、凋亡调控蛋白异常表达、线粒体功能缺陷等因素也参与其中。最近研究表明,异常细胞周期出现在 AD 脑病理变化早期,其预示着神经元再次进入细胞周期时的分裂失败,与神经细胞凋亡密切相关^[28-29]。有研究者发现地黄益智方可以改善 A β 1-40 导致的细胞周期相关蛋白 CDK6^[30],细胞凋亡基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达^[31]。大量研究证明,AD 患者体内 mTOR 信号通路存在异常,中药复方可干预 mTOR 对蛋白质合成和细胞周期再进入的调控^[32]。

细胞凋亡这一过程离不开多种凋亡相关基因的调控,而相关基因的表达又存在级联反应。补肾名方地黄饮子可通过上调抑凋亡基因(Bcl-2)与促凋亡基因(Bax, Caspase-3)的比例而抑制 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠脑神经元的凋亡^[33]。研究者还发现具有补肾益智作用的温胆汤改良方可通过上调抗凋亡相关蛋白 HSP 抑制痴呆鼠海马神经元细胞的凋亡^[34]。近年研究发现, JNK 信号转导途径与 AD 的发病密切相关,其能够促使 A β 早期的形成及加重后期 A β 大量聚集后诱导的神经元凋亡。有研究者发现具有补肾益智作用的温胆汤改良方可通过干预上述通路而降低由 A β 25-35 引起的 NG108-15 细胞凋亡率^[35]。另有研究显示,补肾复方(加味五子衍宗方)可通过调节多种凋亡相关蛋白(Caspase-3, PARP, Bcl-2, Bcl-XL, JNK1/2, p38MAPK)而对 β 淀粉样蛋白所致的原代大鼠海马神经元损伤产生保护作用^[36]。

研究证实,老年性痴呆患者中枢神经元线粒体含量偏少,多种线粒体酶活性下降; A β 可诱发线粒体功能紊乱而促使细胞凋亡,最终导致 AD 发生发展^[37]。线粒体自身被破坏时,其膜电位相应下降,这预示着细胞将要凋亡;线粒体酶类细胞色素 C 蛋白具有促凋亡作用。研究者发现补肾复方(益智口服液)可以通过拮抗线粒体膜电位下降、降低细胞色素 C 蛋白质表达来改善 AD 大鼠脑老化现象^[38]。

6 补充神经营养因子和细胞生长因子

脑内脑源性神经营养因子(BDNF)水平低下可出现在 AD 发病的不同时期。国外研究显示, BDNF 可显著延缓老年灵长类动物大脑神经退行性病变,改善其增龄性认知功能障碍,提示 BDNF 可以作为治疗 AD 的潜在药物^[39]。研究发现中药复方 SM I 能提高 D-半乳糖和 AlCl₃ 所致拟老年性痴呆小鼠的学习记忆能力,推断其作用机制可能与增强 BDNF

mRNA 的表达有关^[40]。酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 是与 BDNF 结合力较强的受体,是 BDNF 发挥生物学效应的必要条件。益肾化浊方可能通过促进侧脑室注射 $A\beta_{25-35}$ 法制造的 AD 模型大鼠海马区神经源性神经营养因子及其 TrkB 蛋白的表达,进而改善其学习记忆功能^[41]。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种重要的细胞因子,对神经干细胞的增殖、分化有着重要的作用。bFGF 同样能促进 AD 脑内神经再生,如 AD 大鼠脑室内持续注射 bFGF 可刺激 AD 模型大鼠海马神经发生。超微六味地黄汤 CHP II 能够明显降低 PDAPPV717I 转基因模型小鼠脑组织内淀粉样蛋白沉淀,降低脑组织内的神经炎症反应,其机制可能与促进 bFGF 的表达有关^[42]。

7 改善突触密度和效能

海马突触的形态和功能损伤程度往往与痴呆的严重程度呈正相关,因此,阻止突触的病理性重构也是治疗 AD 的重要手段之一,研究者发现去痴灵可明显改善 $A\beta$ 所致的小鼠记忆障碍,其机制可能与去痴灵促进脑内突触再生,增加突触体素含量有关^[43]。研究显示,内环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)可通过调节突触可塑性相关的基因转录而影响突触传递功能。益肾化浊方可明显改善快速老化小鼠 SAMP8 作为 AD 小鼠模型的学习记忆能力,其机制可能通过上调海马组织内 CREB 的表达,进而维持海马区神经元突触的正常形态,促进海马神经元突触功能的正常发挥^[44]。

8 调节内分泌紊乱

AD 患者脑部雌激素和糖皮质激素代谢均存在一定程度的紊乱,雌激素可保护大脑学习记忆相关的神经元,且大脑中存在雌激素的作用靶点,其靶组织分布与 AD 患者脑部病变部位相一致。研究者发现补肾方药能降低端脑糖化终末产物(AGEPs)的积累及端脑、海马组织的 β -淀粉样肽($A\beta$ P)含量,改善去卵巢大鼠模型学习记忆下降,其机理可能是通过肾脏对 AGE-肽排泄增加实现的^[45]。糖皮质激素(GC)的细胞毒性作用与衰老伴随的认知功能降低密切相关。补肾方药(左归丸、右归丸)可明显改善自然衰老大鼠空间学习记忆能力,其机制可能与拮抗高皮质酮对老年大鼠海马神经元的损伤和海马长时程增强(LTP)有关^[46]。

9 调节脂代谢紊乱

脂代谢紊乱会导致血清中脂肪和胆固醇含量增高,这些均是 AD 发病的危险因素。研究者发现脑

益聪方提高老龄认知障碍 AD 大鼠模型的学习记忆能力,其机制与其调节模型大鼠的血脂水平,抑制海马内质网 $A\beta$ 相关结合蛋白(ERA β)的表达,从而减轻海马区神经元损伤有关^[47]。

10 多靶点干预

AD 的致病因素复杂,各机制之间相互联系,中医药可以发挥其优势,对 AD 致病的多种途径进行有效干预。

机体在衰老的过程中,体内自由基代谢失衡,而伴随衰老产生的记忆力减退却与中枢胆碱能系统密切相关,因此,二者在生理和病理方面相互影响。定志小丸能改善老龄小鼠的学习记忆功能,其机制可能与降低脑内脂质过氧化物的含量、抑制脑组织中 AchE 有关^[48]。

脑内 $A\beta$ 的异常沉积可能是炎症反应的激发因子,慢性炎症反应的形成和炎性产物的增多可使神经元损伤、变性及凋亡。研究者发现,益智胶囊提取物可改善右侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ 所致 AD 模型大鼠学习记忆障碍,其机制可能与抑制 $A\beta$ 聚集,降低海马炎症因子白细胞介素-18(IL-18)的过度表达和减少神经元凋亡有关^[49]。

AD 脑内存在着免疫活性细胞参与的、多种免疫细胞因子介导的炎症级联反应,Tau 蛋白异常磷酸化与局部免疫反应同样存在相关性。王慧玲等^[50]采用速老化小鼠 SAMP8 模型,用此模型研究益智健脑颗粒防治 AD 的机理。结果显示,益智健脑颗粒可能通过上调 Pin1 mRNA 表达,下调 HMGB1 mRNA 表达,来达到防治 AD 的作用。

近年来,将 APP 代谢异常、自由基损伤、能量代谢障碍和钙稳态失衡联系起来,提出了由上述 4 种病机构成的 AD 有害网络假说(defeterious network hy-pothesis of AD),有研究者从该角度研究了扶元补脑冲剂对慢性铝中毒 AD 模型小鼠的作用机制^[51]。

过度磷酸化的 Tau 蛋白则干扰神经元微管及神经元内细胞器的转运,会导致神经元及其突触功能紊乱,加重认知功能障碍。GSK-3 β 在催化 Tau 蛋白过度磷酸化过程中起着主要作用;CREB 可调控突触可塑性。补肾复方(地黄益知浸膏)可明显上调海马环磷酸腺苷反应单元结合蛋白(CREB),抑制糖原合成酶激酶(GSK-3 β)蛋白的活性,其改善右侧海马注射 $A\beta_{25-35}$ 所致 AD 大鼠模型认知功能障碍可能与此相关^[52]。

综上所述,研究者对补肾复方促智抗老年痴呆

的机制进行了全方位的探讨,在 AD 发病机制的各种假说指导下,在多种动物模型上,运用不同技术方法测定其相关指标。大部分研究发现,补肾中药能够明显改善 AD 导致的记忆力减退等症状,减轻 AD 致病因素诱发的脑组织特征性病理改变,其治疗机制可能与某些假说密切相关,其具有通过多种途径防治 AD 发生的优势。补肾复方治疗老年性痴呆源自于中医理论“肾生髓,髓上充于脑,脑为髓海”,因此,这种治疗机理的背后可能涉及“肾本质”的物质基础,有研究认为“肾本质”与下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺、性腺(男)轴密切相关^[53]。从全面促进中医理论现代化角度看,目前的研究存在以下问题:第一,大部分补肾复方只是从改善症状和各项实验指标方面研究,忽视了对其涉及的中医“肾精亏虚,髓海失养”致病机理的进一步探讨。第二,“异病同治”与“同病异治”同是中医的特色诊疗方法,二者均是围绕“证”的核心概念展开,现代中医对老年痴呆的研究必然会涉及“证”的概念。“方证相应”是中医处方取得治疗效果的关键,也是判断辩证论治结果准确度的一项重要指标。中医诊断缺乏准确的客观指标作为参照,而且望闻问切过程中很难排除主观因素的影响,因此辩证结果与处方用药往往“因医而异”,这种辩证的灵活性不利于“证本质”科学内涵的发现;“方随证立”意味着方与证应该始终存在相应,而方证相应则具体体现在 2 个方面:方与证相关症状体征相应;方与证的相关抽象的病机相应。如果出现按照证候诊断标准确定的典型证型经过相应方剂干预后效果不理想甚至没效果,笔者就可以视为辩证有误,或与证相关病机不应,需要重新获取四诊信息,进行再辩证,辩证是一个动态的过程,辩证的误差不应该被忽视;每种疾病都有其特异性^[54],如果将所有证型放在一起去辨,往往会出现很多交叉,这样不利于发现“证本质”的科学内涵。因此,“证本质”的研究不能脱离中医四诊,不能脱离中医方药,不能脱离疾病的特异性。针对这种复杂情况,依据用药效果反馈而验证证型这一末端环节显得尤为关键,于是有人引入了“方证相关”^[55]的概念。方、证的对应关系除了“一方一证”还存在“一证多方”与“一方多证”2 种,此三者均可根据疗效反馈的结果来评价方与证的相关性;对于一人多证^[56]的情况,也可以根据以上评价,综合考虑其涉及的最佳证型,因为方的干预可能只对特定的靶点具有亲和性,相关度较高的“方”可能与“证”在生物学层面上存在一定的物质对应。故而,从方证的关

系角度去反向研究“证”的本质,可能更有利于揭示“证”本质的科学内涵。

[参考文献]

- [1] Lawrence A D, Sahakian B J. The cognitive psychopharmacology of Alzheimer's disease: focus on cholinergic systems [J]. *Neurochem Res*, 1998, 23(5): 787-794.
- [2] 程书珍,王丽君,刘恒,等. 通经补肾复方对铝诱导阿尔茨海默病模型大鼠海马乙酰胆碱酯酶、胆碱乙酰转移酶、乙酰胆碱的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(21): 919-922.
- [3] 刘巍,朱笛霓,马庆龄. 补肾开窍活血解毒中药对 AD 模型大鼠 NGFmRNA 表达的影响[J]. *陕西中医*, 2004, 25(10): 949-951.
- [4] 银建军,郭宗君,杜芳. 天丝饮对穹隆-海马伞切断模型大鼠脑内乙酰胆碱转移酶和脑源性神经生长因子的影响[J]. *中国临床康复*, 2004, 28(22): 4542-4543.
- [5] 牛彩琴,徐厚谦,张团笑. 寿聪胶囊对老年痴呆模型大鼠学习记忆及海马区 ChAT 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(2): 226-227.
- [6] 张兰,张如意,李雅莉,等. 参乌胶囊对微泵恒速灌注叠氮钠致痴呆大鼠行为学及胆碱能系统的影响[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(9): 1300-1305.
- [7] 陈乔,李征峰,李青,等. 六味地黄丸对老年大鼠学习记忆及脑内 M1 胆碱受体阳性神经元的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 205-208.
- [8] 叶翠飞,张丽,张兰,等. 参乌胶囊对东莨菪碱模型大鼠学习记忆能力和脑内胆碱能系统的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(9): 661-664.
- [9] 陈志宏,高福祿,庞晓静. 中药天年饮对衰老大鼠学习记忆及脑单胺类神经递质含量的影响[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(1): 7-8.
- [10] 张桂娟,马民,马义. 脑康冲剂治疗阿尔茨海默病的临床与实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2006, 26(5): 619-620.
- [11] 康湘萍,金国琴,龚张斌,等. 左归丸、右归丸对老年大鼠下丘脑氨基酸类神经递质受体表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3): 6-8.
- [12] 贺文彬,张俊龙,陈乃宏,等. 补肾方含药血清促进 PC12 细胞增殖及其拮抗谷氨酸神经毒作用的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 14(2): 119-124.
- [13] 张吉仲,彭成. 益智五海胶囊对痴呆大鼠大脑皮层单胺类递质和海马氨基酸的影响[J]. *西南师范大学学报:自然科学版*, 2010, 35(2): 148-152.
- [14] 江雪华,李锐,周莉玲. 脑力智宝对东莨菪碱所致学习记忆获得障碍小鼠的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(10): 993-995.

- [15] 罗喜荣,李红艳,郝小燕,等.天参益智方对老年性痴呆模型大鼠中枢神经递质的影响[J].中药药理与临床,2007,23(1):65-68.
- [16] 张忠,薛卫国,白丽敏,等.益智汤对 APP695 转基因小鼠行为学及脑内 β 淀粉样蛋白及其前体蛋白的影响[J].北京中医药大学学报,2009,32(8):553-556.
- [17] 邢颖,张兰,李林.参乌胶囊抑制阿尔茨海默病模型小鼠脑内 β -淀粉样肽生成的机制研究[J].中国老年学杂志,2006,26(7):924-926.
- [18] 胡慧,王平,孔明望,等.补肾化痰方药对阿尔茨海默病模型大鼠脑组织钙/钙调素依赖的蛋白激酶 II- α 活性的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(5):786-788.
- [19] 董贤慧,高维娟,孔卫娜,等.淫羊藿、黄芪、葛根有效组分复方对阿尔采末病转基因动物模型的学习记忆能力及病理学影响[J].中国药理学通报,2014,30(12):1769-1773.
- [20] 宋芳娇,宋宜祥,曾克武,等.加味五子衍宗方抑制脂多糖诱导的 BV-2 小胶质细胞炎症反应及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(24):177-180.
- [21] 胡玉萍,王平,孔明望,等.补肾化痰益智法对阿尔茨海默病细胞模型 COX-2 表达的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(1):69-71.
- [22] 胡玉萍,王平,孔明望,等.补肾化痰益智法对老年性痴呆细胞模型释放炎性细胞因子的影响[J].中华中医药杂志,2013,28(12):3694-3697.
- [23] 宋琳,安平,朴钟源,等.地黄饮子对老年性痴呆模型大鼠的学习记忆及炎性反应的影响[J].时珍国医国药,2007,18(7):1654-1656.
- [24] 罗喜荣,李红艳,郝小燕,等.天参益智方对老年性痴呆模型大鼠神经细胞凋亡的抑制作用[J].时珍国医国药,2007,18(9):2127-2129.
- [25] 赵彦儒,戚仁斌,王华东,等.参麻益智汤对拟阿尔海默病模型小鼠的治疗作用及其机制研究[J].中国病理生理杂志,2011,27(6):1071-1076.
- [26] 田旭升,安平.左归丸对痴呆鼠氧化反应及细胞凋亡的影响[J].时珍国医国药,2007,18(12):2931-2932.
- [27] 张婷,董克礼,李广诚.益智健脑颗粒水提浓缩液对 P8 系快速老化小鼠内嗅区组织差异蛋白质表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):504-508.
- [28] Neve R L, Mcphie D L. The cell cycle as a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. Pharmacol Ther, 2006, 111(1): 99-113.
- [29] Copani A, Guccione S, Giurato L, et al. The cell cycle molecules behind neurodegeneration in Alzheimer's disease: perspectives for drug development [J]. Curr Med Chem, 2008, 15(24): 2420-2432.
- [30] Hernandez-ortega K, Ferrera P, Arias C. Sequential expression of cell-cycle regulators and Alzheimer's disease-related proteins in entorhinal cortex after hippocampal excitotoxic damage [J]. J Neurosci Res, 2007, 85(8): 1744-1751.
- [31] 安红梅,胡兵,陈久林,等.地黄益智方对 $A\beta_{1-40}$ 所致老年性痴呆模型大鼠细胞凋亡相关基因表达的影响[J].中药药理与临床,2012,28(1):141-144.
- [32] 关慧波,周妍妍,徐丽,等.地黄饮子对转基因果蝇 AD 模型 mTOR 信号通路中 4E 结合蛋白和 p70 核糖体 S6 蛋白激酶表达的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(2):531-533.
- [33] 周妍妍,刘艳丽,董春雪.地黄饮子对 APP/PS1 双转基因痴呆模型小鼠细胞凋亡的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(10):3306-3308.
- [34] 朴钟源,江新梅,罗守滨,等.左归丸对老年性痴呆模型鼠脑神经元 HSP70 及超微结构的影响[J].中国老年学杂志,2009,29(2):161-163.
- [35] 胡慧,王平,胡亚萍,等.温胆汤改良方对 Alzheimer 病细胞模型 JNK、c-jun 磷酸化水平的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(1):56-59.
- [36] 曾克武,王学美,富宏,等.加味五子衍宗方含药脑脊液对 β 淀粉样蛋白诱导海马神经元损伤的保护作用[J].中国中西医结合杂志,2010,30(8):851-856.
- [37] Reddy P H, Beal M F. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease [J]. Trends Mol Med, 2008, 14(2): 45-53.
- [38] 詹焱,马涤辉,张昱.益智口服液对阿尔茨海默病大鼠不同脑区细胞凋亡的影响[J].吉林大学学报:医学版,2007,33(1):123-126.
- [39] Nagahara A H, Merrill D A. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2009, 15(3): 331-337.
- [40] 王小艳,董军,陆大祥,等.中药复方 SM I 对拟老年痴呆小鼠学习记忆能力及海马 BDNF 表达的影响[J].中国病理生理杂志,2005,21(3):524-527.
- [41] 王凯,张琳琳,宋宛珊,等.益智化浊方对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):111-114.
- [42] 易健,刘柏炎,蔡光先.超微六味地黄汤对老年痴呆大鼠认知功能和脑组织碱性成纤维生长因子表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):139-142.

- [43] 张晓裕,何利明,侯军代,等. 去痴灵对 AD 模型小鼠学习记忆及脑内突触体素表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(4): 495-498.
- [44] 张玉莲,崔远武,周震,等. 益肾化浊方对 SAMP8 小鼠学习记忆能力及海马神经元突触关键蛋白 CREB 的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(22): 1942-1946.
- [45] 王悦芬,王彦刚,李恩,等. 补肾方药对去卵巢大鼠端脑、海马晚期糖化终末产物及 β -淀粉样肽含量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(3): 247-250.
- [46] 康湘萍,金国琴,董献文,等. 补肾方药对老年大鼠血清皮质酮含量、LTP 及空间学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4815-4818.
- [47] 李浩,刘剑刚,姚明江,等. 还脑益聪方对老龄认知障碍大鼠脂质代谢和海马内质网 $A\beta$ 相关结合蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(5): 354-357.
- [48] 邹琼宇,马世平,瞿融,等. 定志小丸对老龄小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(1): 3-4.
- [49] 李雪娜,李向军,王宏涛,等. 益智胶囊对 $A\beta(1-42)$ 致阿尔茨海默病大鼠学习记忆障碍的影响[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2233-2237.
- [50] 王慧玲,董克礼,李广诚,等. 益智健脑颗粒对快速老化小鼠 SAMP8 海马 Pin1 和 HMGB1 mRNA 表达的影响[J]. 中南大学学报:医学版, 2009, 34(1): 63-66.
- [51] 刘永琦,何建成,安耀荣,等. 扶元补脑冲剂对老年性痴呆鼠脑 ATP 酶及脂质过氧化反应的影响[J]. 中成药, 2004, 26(2): 130-133.
- [52] 李强,胡长林,王景周. 地黄益知浸膏对老年性痴呆大鼠海马磷酸化 CREB、GSK-3 β 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6): 539-542.
- [53] 沈自尹. 中西医结合肾本质研究回顾[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 304-306.
- [54] 王萍,杨海燕,喻松仁,等. 从证本质研究的反思探讨证的异质性[J]. 中医杂志, 2012, 5(10): 815-816.
- [55] 刘进娜,谢鸣. 方证相关——中医学探索的新领域[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1193-1198.
- [56] 孙静云,顾赛红,周仲瑛,等. “证”的研究中几个重要问题的反思与展望[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1171-1175.

[责任编辑 周冰冰]