

· 综述 ·

中医药治疗阿尔兹海默病的研究进展

张赓, 吴金娟, 姜淼, 翟玉祥, 刘涛*

(南京中医药大学基础医学院温病教研室, 南京 210046)

[摘要] 对中医药在阿尔兹海默病(AD)的治疗中的效果进行分析,AD的病因复杂,已经提出的学说包括A β 沉积学说、氧化应激学说、炎症反应学说、Tau蛋白异常磷酸化学说等。作者对近年来诸多动物及细胞实验做一初步总结,归纳其中涉及的作用机制。中医药治疗阿尔兹海默病是通过多靶点、多途径来发挥效果的,这也是其优势所在。AD的主要病理特征包括神经元丢失、老年斑及细胞内神经原纤维缠结的形成。值得注意的是,一个复方对AD的治疗同样是多靶点、多途径的:如地黄饮子可以提高细胞抗氧化作用并改善胆碱能系统功能;地黄益智方可以调节细胞凋亡并抑制Tau蛋白异常磷酸化;天参益智方也可以影响中枢神经递质并抑制细胞凋亡。到目前为止,甚至在将来很长一段时间内,复方药物有着不可替代的作用。

[关键词] 阿尔兹海默病; 炎症; 细胞因子; 氧化应激; 细胞凋亡

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)06-0217-06

[doi] 10.11653/syjf2014060217

Development of Experiment on Treating Alzheimer's Disease with Traditional Chinese Medicine

ZHANG Qian, WU Jin-juan, JIANG Miao, ZHAI Yu-xiang, LIU Tao*

(College of Basic Medicine, Nanjing University of China Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder to date. Pathological features include: neuronal loss, extracellular senile plaques and intracellular neuronal neurofibrillary tangles formed. The etiology of AD is complex, included aggregation of amyloid beta-peptide, oxidative stress, inflammatory process, abnormal phosphorylation of Tau protein. Chinese medicine in the treatment of Alzheimer's disease has a good effect, many experiments demonstrate the mechanism from many aspects, in this paper we summarize the animal and cell experiments in recent years, in order to be beneficial for future research.

[Key words] Alzheimer's disease; inflammation; cytokines; oxidative stress; apoptosis

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是迄今最常见的中枢神经退行性疾病,俗称老年性痴呆。AD的主要病理特征包括神经元丢失、细胞外老年斑(senile plaque, SP)及细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)的形成^[1]。SP主要是

由 β 淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)在细胞外沉积所致,核心成分为A β 寡聚体和其周围活化的小胶质细胞(microglia, MG);NFT主要由配对螺旋样纤维(paired helical filaments, PHF)累积而成,核心成分为异常磷酸化的Tau蛋白^[2]。AD的病因复杂,已经提出的学说包括A β 沉积学说、氧化应激学说、炎症反应学说、Tau蛋白异常磷酸化学说等^[3]。中医药在阿尔兹海默病的治疗中有较好的效果,许多实验也从各个方面探讨了可能存在的作用机制。

1 调节炎症反应和细胞因子

AD患者脑内存在的局灶性炎症反应和多种胆碱能抗体,会加速神经细胞死亡,导致记忆减退,认

[收稿日期] 20130425(019)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173313)

[第一作者] 张赓,在读硕士,从事温病学理论临床应用研究, Tel:18602547595, E-mail:zhanggengnjau@163.com

[通讯作者] *刘涛,博士,教授,博士生导师,从事温病学理论临床应用研究, Tel:13952091103, E-mail:13952091103@139.com

知障碍,最终导致 AD 的发生^[4-5]。参与炎症反应的细胞主要有星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞,这些细胞激活后可释放多种细胞因子、趋化因子、补体及其激活物,如白细胞介素-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8 和肿瘤坏死因子 (TNF), 巨噬细胞炎症蛋白 α (MIP1- α), 单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 等,导致非特异性炎症细胞浸润,产生慢性炎症,使神经系统受损。这些因子中 IL-1 起着重要作用,IL-1 是多功能免疫调节细胞因子,在细胞及体液免疫中起始动作用。IL-1 家族包括 IL-1 α , IL-1 β , IL-18 和 IL-1 受体拮抗蛋白 (IL-1ra)^[6]。在正常情况下,IL-1 对神经元生长具有间接作用,能使原代培养神经细胞中的胶质细胞增殖,而且刺激胶质细胞提高神经生长因子 (NGF) 的表达和释放。而在 AD 患者脑中,IL-1 可以激活星形胶质细胞,使后者分泌 α 1-抗糜蛋白酶 (ACT) 从而促使 $A\beta$ 纤维化^[7];IL-1 还可以通过 NK- κ B 途径上调小胶质细胞的活性,使小胶质细胞分泌更多的前炎症细胞因子^[8],形成恶性循环;另有研究表明 IL-1 可以上调 APP 的表达,还可以诱导补体蛋白 C3 及载体蛋白 E (ApoE) 的产生^[9]。

李宝龙等^[10]采用脑内注射 $A\beta_{1-40}$ (10 μ g/鼠),建立大鼠老年痴呆模型,然后给予通天草提取物治疗,血清学炎症因子 (IL-1, IL-6, TNF- α) 检测结果显示,通天草提取物各组均能在一定程度上降低 $A\beta$ 诱发的炎症因子分泌,特别是高剂量醇提物对各炎症因子的抑制作用更加明显,说明通天草提取物可能通过抑制炎症因子 IL-1, IL-6 和 TNF- α 的分泌,降低 $A\beta$ 引起的炎性损伤来发挥治疗作用。该作用与核转录因子- κ B (NF- κ B)/I κ B 调节通路及 iNOS 有关。

王会玲等^[11]以 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体为工具药建立 AD 细胞模型,用不同浓度的雷公藤内酯醇 (T10) 处理,上述浓度的 T10 可明显拮抗 $A\beta_{1-42}$ 诱导的小胶质细胞 TNF- α , IL-1 β 的释放,并且作用效果呈较好的剂量依赖关系。T10 预处理的小胶质细胞条件培养基与 $A\beta$ 条件培养基损伤组相比,神经元存活率明显上升,说明 T10 的抗炎和神经保护作用可能具有普遍性,在 AD 模型中也可通过抑制活化的胶质细胞炎症因子的释放而发挥神经保护作用。

2 抗氧化应激作用

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基 (ROS) 和活性氮自由基 (RNS) 产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧

化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。ROS 包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等;RNS 包括一氧化氮、二氧化氮和过氧化亚硝酸盐等。

大量研究结果证明,氧化应激参与了神经变性疾病的形成过程,它可导致神经元凋亡和坏死,研究结果亦表明 AD 患者脑部氧化应激指标增强^[12-15]。据报道,受 $A\beta$ 刺激后,小胶质细胞能够合成并释放 ROS 等活性氧介质,且 ROS 参与了 $A\beta$ 介导的神经细胞毒性作用,ROS 可以通过促进核转录因子 NF- κ B 的激活以及增强 caspase-3 酶的活性,从而加速神经细胞的凋亡和坏死^[16]。

张大鹏^[17]用人参皂苷 R_{g1} 处理原代培养的海马神经元并检测培养液中 NO 和 NOS 的。结果提示 R_{g1} 对 $A\beta$ 引起的海马神经元损害有一定保护作用,其可能机制是抑制 NOS 活性表达,致 NO 产量减少。

蔡标等^[18]以 $A\beta_{25-35}$ 诱导制备 AD 大鼠模型,给予 AD 大鼠不同剂量大豆异黄酮后,观察大鼠学习记忆能力的改变及海马组织 NOS 和 iNOS 活性、NO 和 cGMP 含量、Tau 蛋白表达的变化。实验结果表明,在 $A\beta$ 海马注射造 AD 大鼠模型后,大鼠海马总 NOS 和 iNOS 的活性都明显升高,并催化大量 NO 合成,过量的 NO 具有神经毒性,导致神经元凋亡,促进 AD 发展,进而导致大鼠学习记忆能力的降低。大豆异黄酮明显降低 AD 大鼠海马组织的总 NOS 和 iNOS 活性以及 NO 的含量,从而改善 AD 大鼠学习记忆能力。

机体存在两类抗氧化系统,一类是酶抗氧化系统,包括 SOD, CAT, GSH-Px 等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、褪黑素、 α -硫辛酸、类胡萝卜素、微量元素铜、锌、硒等。SOD 是机体唯一能直接清除代谢过程中产生的自由基的酶。SOD 把超氧化物转变为 H₂O₂,再经 CAT 和 GSH-Px 转变为 H₂O。三甲散能够降低动脉阻断模型大鼠脑梗死面积、梗死率和行为学评分,抑制血小板聚集,提高血浆 SOD 活性,强机体清除自由基的能力,减轻自由基对脑组织的损伤^[19]。

$A\beta$ 能够刺激神经细胞产生大量自由基,明显升高丙二醛 (MDA) 含量,并降低 SOD, CAT, GSH-Px 的活性。地黄饮子可以通过调节 SOD, CAT 和 GSH-Px 这些抗氧化酶的活性起到间接的抗氧化作用,缓解 H₂O₂ 的毒性,维持细胞功能,同时减轻脂质过氧化反应,提高降低的抗氧化酶活性^[20]。左归丸能明显提高 AD 大鼠脑组织 CAT 活性、抑制 MAO 活性,且能缓解尼氏体溶解^[21]。还脑益聪方也可以增强

老年大鼠血清中 SOD, CAT, GSH 活性, 减少 MDA 含量^[22]。罗喜荣等^[23]发现天参益智方能升高 T-SOD 活性, 降低 MDA 含量, 并可以抑制细胞凋亡。

3 抑制细胞凋亡

神经元丢失是 AD 的重要病理学特征, 研究表明 AD 与其他一些神经系统退行性疾病是由于中枢神经发生了病理性的细胞凋亡^[24]。Bcl-2 家族蛋白在调控神经细胞凋亡中发挥重要作用^[25], 家族成员包括促凋亡基因和抑制凋亡基因, 抑制细胞凋亡的基因主要有 bcl-2 和 Bcl-xL 等^[26], 促凋亡基因主要有 Bax 等。Bcl-2 基因是从滤泡性淋巴细胞中分离出来的一种癌基因, 它作为细胞凋亡的一个潜在抑制因子调节细胞死亡, 是哺乳动物重要的凋亡抑制基因。Bcl-2 蛋白可抑制多种细胞凋亡, Bax 是与 Bcl-2 功能相反的一个基因, 可促进细胞凋亡, 其与 Bcl-2 具有同源性^[27]。Bcl-xL 是近来新发现的一个 Bcl-2 家族的成员, 主要作用也是抑制细胞凋亡。电镜研究发现 Bcl-xL 阳性细胞的分布与 Bcl-2 相似, 提示两种蛋白以相似的方式抑制细胞凋亡^[28]。

陈民等^[29]用补元聪脑汤处理 AD 大鼠, 发现补元聪脑汤能改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力, 增强其受损海马区神经元 Bcl-2 蛋白的表达, 减少 Bax 蛋白的表达。

李宝龙^[10]发现通天草提取物能抑制 $A\beta$ 诱导的海马 GFAP 蛋白的表达, 诱导抗凋亡蛋白 bcl-2 同时抑制促凋亡蛋白 bax 蛋白的表达, 使 bcl-2/bax 的比值增加, 说明通天草提取物可能通过诱导 bcl-2 蛋白同时抑制 bax 蛋白的表达, 抑制海马神经细胞凋亡, 抑制海马星形胶质细胞中 GFAP 蛋白的表达来增加神经突触的传递能力, 从而发挥神经保护作用。

细胞色素 C (Cyt-C) 从线粒体的释放是细胞发生凋亡的一个重要环节^[30], 廉洁等^[31]以 D-半乳糖腹腔注射和 $A\beta_{1-42}$ 侧脑室注射联合造成 AD 大鼠模型, 并用复方地黄汤灌胃, 发现与模型组相比, 治疗组学习记忆能力显著改善, Cyt-C 的含量和细胞凋亡情况均有降低, 说明复方地黄汤可能是通过减少 Cyt-C 的释放来抑制细胞凋亡的。

CDK2, CDK6, cyclin D, cyclinE 等细胞周期相关蛋白与 AD 海马神经元损伤直接相关。安红梅等^[32-33]采用 $A\beta_{1-40}$ 造模, 造模后 Tau 磷酸化增加, 同时细胞周期调控蛋白 CDK6 表达增加, 细胞凋亡调控基因 Bax 表达上调, 细胞凋亡执行蛋白 caspase3 表达增加; 地黄益智方(熟地黄、龟甲胶、丹参、石菖蒲等)治疗 2 周后可抑制 Tau 异常磷酸化, 以及

Bax, caspase3 的表达, 对异常表达的 cyclin D1, cyclin E, p16 及 CDK6 有一定改善作用, 提示地黄益智方可改善 $A\beta_{1-40}$ 导致的异常细胞周期和细胞凋亡调控。

4 调节核转录因子 NF- κ B

NF- κ B 是经典核转录因子, 其调控作用参与了 AD 病理演变过程的多个阶段。

在炎症反应的发生及进展中, NF- κ B 发挥重要作用^[34], 且与小胶质细胞介导的 $A\beta$ 毒性相关^[35]。体外研究结果表明, 丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路也参与了 $A\beta$ 刺激的小胶质细胞活化过程。 $A\beta$ 刺激小胶质细胞可迅速活化 MAPKs, 上调 IL- 1β 蛋白水平^[36]和 IL- 1β , TNF- α , MCP-1 (CCL2) 的 mRNA 水平^[37]。据报道, 在 $A\beta$ 刺激的小胶质细胞中, MAPKs 的异常表达以及 NF- κ B 的活化与 AD 的形成有着直接的关系^[38]。因此, 抑制 MAPKs 的表达以及 NF- κ B 的活化可能会缓解神经炎症反应以及神经元变性损伤, 益于 AD 的治疗。

贾立云等^[39]发现, 在原代胶质细胞和鼠源小胶质细胞 BV2 中, $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的小檗碱 (Ber) 可以显著抑制 $A\beta_{25-35}$ 上调的 IL-6 和 MCP-1 (CCL2) mRNA 水平和蛋白水平表达, 还可以显著抑制源 BV2 细胞中 NF- κ B 的激活, 这一作用可能是通过阻断 PI3K/Akt 和 MAPK 途径实现的。

NF- κ B 在神经元和胶质细胞中作用不同, 基于各项体内和体外实验研究结果, 与神经元内 $A\beta$ 沉积有关的 NF- κ B 可能活化是一种细胞保护反应。张大鹏^[17]运用细胞免疫组化的方法, 激光共聚焦检测并分析 NF- κ B 核内外分布情况, 发现 NF- κ B 的高表达对海马神经元是一种保护作用, 而 $A\beta$ 可明显抑制 NF- κ B 活性的表达; Rg_1 可能是通过激活海马神经元 NF- κ B 活性, 对抗 $A\beta$ 的毒性作用从而发挥其细胞保护作用。

作为 NF- κ B 二聚体之一的 I κ B 可阻断 TNF 诱导损伤的海马神经细胞 Bcl-2 生成。由于 NF- κ B 活化伴随 I κ B 发生磷酸化, 可见 NF- κ B 活化抑制神经细胞凋亡可能通过 Bcl-2 生成这一环节。实验表明, 较低浓度的人参皂苷 Rg_1 可激活 NF- κ B, 推测其增加了 Bcl-2 的生成, 从而抑制细胞凋亡, 对细胞起一定保护作用。因此, 药物激活神经元中的 NF- κ B 可能成为 AD 治疗的一条有用途径^[40]。研究初步解释了以 Rg_1 为代表的补益类中药单体防治 AD 的机制所在。

iNOS 被激活后,产生大量的 NO 从而损伤神经元。ROS 等活性氧介质的产生可以诱导 $A\beta$ 的毒性,激活 NF- κ B 途径,加速了细胞的凋亡^[41]。刘旭^[42]发现通天草提取物够抑制 AD 大鼠海马区中 NF- κ B p65 蛋白的表达,促进 AD 大鼠海马区中 I κ B- α 蛋白的表达。

5 调节 MAPK 信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是一类接受受体传递的信号并将其带入细胞核内的重要分子,在多种受体信号传递途径中具有关键性作用,参与基因表达调控、细胞增殖和死亡的调节。目前在哺乳动物细胞中已至少发现有 3 条 MAPK 信号通路^[43]: 细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 通路, c-jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 通路和 p38MAPK 通路。

黄德弘等^[44]研究加味当归芍药散对纤维状 $A\beta_{42}$ 诱导脑内炎症因子及磷酸化 MAPK 信号分子表达的影响时发现, $A\beta_{42}$ 沉积可诱导大脑海马炎症反应和炎症细胞因子 IL-1 β , IL-6 及 p-p38, p-JNK, p-MEK3/6 的过表达,而加味当归芍药散拮抗 AD 的主要作用机制可能是抑制炎症因子及磷酸化 MAPK 信号分子的过表达,从而抑制 AD 模型脑内炎症。

宋锦秋^[45]发现 $A\beta_{25-35}$ 可能通过 nNOS 途径激活 JNK/p38MAPK 来诱导 Tau 蛋白磷酸化,而人参皂苷 Rg₁/Rb₁ 可以通过抑制 JNK/p38MAPK 途径减轻 $A\beta_{25-35}$ 诱导的胎鼠皮层神经元 Tau 蛋白过度磷酸化,从而减轻 AD 的神经元纤维缠结情况。

6 抑制 Tau 蛋白磷酸化

$A\beta$ 与 Tau 蛋白过度磷酸化有密切联系,可通过激活多种蛋白激酶使 Tau 蛋白出现过度磷酸化^[46]。神经原纤维缠结是 AD 的特征性病变,蛋白激酶和蛋白磷酸酯酶失衡可导致骨架蛋白的异常过度磷酸化,而异常过度磷酸化的 Tau 蛋白是神经原纤维缠结的主要组成部分^[47]。Tau 蛋白的磷酸化受多种激酶调节,其中糖原合成激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在信号转导中起着非常重要的作用,又被称为 Tau 蛋白激酶-1,是一种重要的 Tau 蛋白磷酸化激酶。已有证据证实,在 AD 患者中 GSK-3 β 系统性过表达,这与 AD 中老年斑及神经原纤维缠结的形成密切相关。体内和体外研究表明, GSK-3 β 活性的增强可以促进 $A\beta$ 的产生以及聚集,近年来的研究还发现,通过抑

制 GSK-3 β 的活性可降低 Tau 蛋白的磷酸化水平,抑制其过度磷酸化,且 AD 模型动物的行为和认知功能也因此得到缓解。贾立云等^[39]发现人参皂苷 Rb₁ 可能通过细胞周期蛋白依赖激酶-5 (Cyclin-dependent kinase-5, CDK5) 和 p38 途径减轻 Tau 蛋白的磷酸化。人参皂苷 Rb₁, Re 可减轻 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞损伤,进一步研究发现人参皂苷 Rb₁, Re 可抑制 GSK-3 β 第 216 苏氨酸位点的磷酸化并抑制 Tau 蛋白第 396 丝氨酸位点磷酸化,推测这是人参皂苷发挥其神经元保护作用的可能机制之一。另外,调心方提取液可抑制 Tau 蛋白与可调节 Tau 蛋白磷酸化的早老蛋白-1 (presenilin-1) 的结合^[48]。

7 改善胆碱能系统功能

AD 以认知功能障碍为主要临床特征,其中与认知功能障碍密切相关的中枢神经系统改变是胆碱能系统的损伤,且胆碱能系统的损害程度与严重程度相关^[49]。学者们认为 AD 患者脑内胆碱能神经递质受累,且乙酰胆碱 (Ach) 的丧失与老年斑的数目及智能的损害有关。Ach 是进行及维持高级神经系统功能的一种重要介质,为促进学习记忆的递质。活检和尸检均发现痴呆患者脑内胆碱乙酰化酶与乙酰胆碱脂酶 (AchE) 的活性明显低下,显示了痴呆与胆碱能系统功能紊乱密切相关^[50]。AchE 可加速 Ach 的水解,胆碱乙酰基转移酶 (ChAT) 是催化 Ach 合成的限速酶。而胆碱能神经元缺失后 Ach 的减少,是导致学习记忆功能下降的直接病理基础。因此,人们试图通过抑制 AchE 活性和提高 ChAT 活性来增加中枢神经系统 Ach 的含量,从而改善患者的临床症状。

周妍妍等^[51]以 PC12 细胞造模,发现在地黄饮子脑脊液可提高 ChAT 的表达。刘玲等^[52]采用大鼠前脑基底核注射 $A\beta_{25-35}$ 和鹅膏蕈氨酸混合液诱导复合 AD 动物模型,以涤痰汤组灌胃给药 28 d。结果表明涤痰汤可以提高大鼠海马和皮质区 ACh, ChAT 活性并降低 AChE 的活性。罗喜荣等^[53]发现天参益智方可提高大鼠海马和皮层内 ChAT 活性,降低 AChE 活性,从而增加 Ach 含量。

可以看出,中医药治疗阿尔兹海默病是通过多靶点、多途径来发挥效果的,这也是其优势所在。值得注意的是,一个复方对 AD 的治疗同样是多靶点、多途径的:如地黄饮子可以提高细胞抗氧化作用并改善胆碱能系统功能;地黄益智方可以调节细胞凋亡并抑制 Tau 蛋白异常磷酸化;天参益智方也可以影响中枢神经地址并抑制细胞凋亡。因此到目前为

止,甚至在将来很长一段时间内,复方药物有着不可替代的作用。

另外,在看到中医药治疗 AD 的较好效果的同时,也要看到目前相关的动物实验和细胞实验并不是十分完善,怎样建立各种检测指标与中医理论的密切联系并使其让人信服,依旧是是需要继续探索的问题。

[参考文献]

[1] Maccioni R B, Munoz J P, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders [J]. Arch Med Res, 2001, 32(5):367.

[2] Rojo L E, Gaspar P A, Maccioni R B. Molecular targets in the rational design of AD specific PET tracers: tau or amyloid aggregates? [J]. Curr Alzheimer Res, 2011, 8(6):652.

[3] Morales I, Farias G, Maccioni R B. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Neuroimmunomodulation, 2010, 17(3):202.

[4] Prasad S, Sung B, Aggarwal B B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation [J]. Prev Med, 2012, 54 SupplN:S29.

[5] Reichman W E, Rose N S. History and experience; the direction of Alzheimer's disease [J]. Menopause, 2012, 19(7):724.

[6] O'Neill L A, Dinarello C A. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense [J]. Immunol Today, 2000, 21(5):206.

[7] Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [J]. Nature, 1999, 400(6740):173.

[8] Carty M, Bowie A G. Evaluating the role of Toll-like receptors in diseases of the central nervous system [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(7):825.

[9] Koistinaho M, Lin S, Wu X, et al. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides [J]. Nat Med, 2004, 10(7):719.

[10] 李宝龙. 通天草提取物对 β -淀粉样蛋白诱导的 AD 大鼠的保护作用及分子机制研究 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2012.

[11] 王会玲, 张小红, 周晓春, 等. 雷公藤内酯醇对 AD 细胞模型炎症因子的影响 [J]. 安徽农业科学, 2010, (28):15640.

[12] Nunomura A, Moreira P I, Lee H G, et al. Neuronal death and survival under oxidative stress in Alzheimer and Parkinson diseases [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6(6):411.

[13] Yatin S M, Varadarajan S, Link C D, et al. *In vitro* and *in vivo* oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42) [J]. Neurobiol Aging, 1999, 20(3):325.

[14] Lyras L, Perry R H, Perry E K, et al. Oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in cortical brain regions from patients with dementia with Lewy bodies [J]. J Neurochem, 1998, 71(1):302.

[15] Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, et al. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity [J]. J Struct Biol, 2000, 130(2/3):184.

[16] Butterfield D A. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review [J]. Free Radic Res, 2002, 36(12):1307.

[17] 张大鹏. $A\beta_{25-35}$ 诱导大鼠海马神经元损伤及人参皂苷 Rg1 保护作用的初步研究 [D]. 广州:广州中医药大学, 2005.

[18] 蔡标, 彭代银, 汪远金, 等. 大豆异黄酮对 AD 大鼠海马 NO-cGMP 信号转导系统的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2):220.

[19] 卞慧敏, 王灿辉, 刘涛, 等. 三甲散对大鼠中动脉阻断模型的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(2):41.

[20] 于森. 地黄饮子对 $A\beta_{(25-35)}$ 诱导 PC12 细胞损伤氧化应激及 Ca^{2+} 通道的影响 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2010.

[21] 朴钟源, 江新梅, 姚丽芬, 等. 左归丸对痴呆鼠抗氧化作用及尼氏体的影响 [J]. 山东医药, 2008, 48(37):17.

[22] 王晓宁. 中药复方对老年认知障碍大鼠氧化应激及脑组织 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白表达的影响 [D]. 北京:北京中医药大学, 2012.

[23] 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.

[24] Savitz S I, Rosenbaum D M. Apoptosis in neurological disease [J]. Neurosurgery, 1998, 42(3):555, 573.

[25] Orike N, Middleton G, Borthwick E, et al. Role of PI 3-kinase, Akt and Bcl-2-related proteins in sustaining the survival of neurotrophic factor-independent adult sympathetic neurons [J]. J Cell Biol, 2001, 154(5):995.

- [26] Zhang H, Rosdahl I. Bcl-xL and bcl-2 proteins in melanoma progression and UVB-induced apoptosis[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(3):661.
- [27] 黄宗瀚, 齐聪, 张勤华. 增殖抑瘤剂合并化疗对卵巢癌大鼠 bcl-2, bax 基因表达的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(7):63.
- [28] Jonas E A, Hoit D, Hickman J A, et al. Modulation of synaptic transmission by the BCL-2 family protein BCL-xL[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(23):8423.
- [29] 陈民, 陈欢雪, 孙芳芳. 补元聪脑汤对老年性痴呆大鼠行为学及凋亡相关蛋白 Bcl-2, Bax 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(7):1463.
- [30] Nur-E-Kamal A, Gross S R, Pan Z et al. Nuclear translocation of cytochrome c during apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(24):24911.
- [31] 廉洁, 张海燕, 刘天宝, 等. 复方地黄汤对老年性痴呆大鼠海马神经元细胞凋亡和 Cyt-C 的影响[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(4):86.
- [32] 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.
- [33] 安红梅, 胡兵, 邢三丽, 等. 地黄益智方对老年性痴呆模型大鼠细胞周期蛋白异常表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(1):47.
- [34] May M J, Ghosh S. Signal transduction through NF-kappa B[J]. *Immunol Today*, 1998, 19(2):80.
- [35] Chen K, Iribarren P, Hu J, et al. Activation of Toll-like receptor 2 on microglia promotes cell uptake of Alzheimer disease-associated amyloid beta peptide[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(6):3651.
- [36] Li Y, Liu L, Barger S W, et al. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(5):1605.
- [37] Kim S H, Smith C J, Van Eldik L J. Importance of MAPK pathways for microglial pro-inflammatory cytokine IL-1 beta production [J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(4):431.
- [38] Giri R K, Selvaraj S K, Kalra V K. Amyloid peptide-induced cytokine and chemokine expression in THP-1 monocytes is blocked by small inhibitory RNA duplexes for early growth response-1 messenger RNA [J]. *J Immunol*, 2003, 170(10):5281.
- [39] 贾立云. 天然药物人参皂苷和小檗碱的神经保护作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [40] 吴蕾, 陈云波, 王奇, 等. 人参皂苷对 $A\beta_{(25-35)}$ 蛋白诱导的老年性痴呆体外模型 NG108-15 神经元细胞凋亡的抑制作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2007, (2):126.
- [41] Velez-Pardo C, Ospina G G, Jimenez del Rio M. Abeta_[25-35] peptide and iron promote apoptosis in lymphocytes by an oxidative stress mechanism: involvement of H₂O₂, caspase-3, NF-kappaB, p53 and c-Jun[J]. *Neurotoxicology*, 2002, 23(3):351.
- [42] 刘旭. 通天草提取物对 AD 大鼠 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达影响的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [43] 夏洪平, 杨惠玲. p38 MAPK 信号转导通路及其与细胞凋亡的关系[J]. *癌变·畸变·突变*, 2006, 18(3):255.
- [44] 黄德弘, 刘孟渊, 闫小峰. 加味当归芍药散对纤维状 $A\beta_{(42)}$ 诱导脑内炎症因子及磷酸化 MAPK 信号分子表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2):143.
- [45] 宋锦秋. JNK/P38 MAPK 在人参皂苷 Rb1/Rg1 减轻 $A\beta_{(25-35)}$ 诱导的胎鼠皮层神经元 tau 蛋白过度磷酸化中的作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2006.
- [46] Rapoport M, Ferreira A. PD98059 prevents neurite degeneration induced by fibrillar beta-amyloid in mature hippocampal neurons [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(1):125.
- [47] Avila J. Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(12):2922.
- [48] 朱粹青, 曹小定. 调心方药物血清对动物阿尔茨海默病相关的 tau 蛋白磷酸化的调节作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(11):834.
- [49] Bierer L M, Haroutunian V, Gabriel S, et al. Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits [J]. *J Neurochem*, 1995, 64(2):749.
- [50] 盛树力. 老年痴呆从分子生物学到临床诊治[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1999:93.
- [51] 周妍妍, 姚辛敏, 何秀丽, 等. 地黄饮子对老年性痴呆神经保护作用的实验研究[J]. *中医药学报*, 2011, 39(2):58.
- [52] 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.
- [53] 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.

[责任编辑 邹晓翠]