

中医从“肾”防治阿尔茨海默病的现代研究

黎巍威, 王学美*

(北京大学第一医院中西医结合研究室, 北京 100034)

[摘要] 中医在“肾生髓, 脑为髓海”的理论指导下, 采用补肾益精法防治痴呆已经有了数千年的历史, 近年来研究者们广泛运用现代生物科技手段对补肾益精治疗老年痴呆的作用及机制进行研究, 获得了许多有价值的试验依据。该文对补肾益精法治疗AD的现代药理和临床研究进展进行了综述。

[关键词] 肾虚精亏; 补肾益精; 生物学基础

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)13-0227-05

Progress in Studies on Treating Alzheimer's Disease by Reinforcing Kidney Essence

LI Wei-wei, WANG Xue-mei*

(Research Laboratory for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[Abstract] Treatment of Alzheimer's disease (AD) by reinforcing kidney essence under the theoretical guidance of the life essence in kidney, has been used for thousands of years. Recently, researchers studied the effects on treating AD by reinforcing kidney essence and its mechanism and received many valuable results. This paper summarizes the modern pharmacological and clinical researches on treating AD by reinforcing kidney essence.

[Key words] kidney deficiency and damage of essence; reinforcing kidney essence; biological basis

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)亦称老年性痴呆,是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,主要表现为进行性记忆力减退、认知功能障碍以及人格改变等。由于造成这种疾病的病因和发病机制不明,因此对其的防治效果不佳,给个人、家庭和社会带来了沉重的经济负担和精神压力。传统中医中有一类症状与AD相似的疾病概念,如“痴呆”、“善忘”、“郁证”、“颤震”、“颤证”等。中医认为这类疾病多属于衰老性疾病,与五脏虚损特别是肾虚关系密切。

在传统中医中,肾精在人体生命活动中的重要地位和作用很早就得到了确认。一方面,肾中精气的盛衰决定着机体的生、长、壮、老、已。文献记载“夫精者,生之本也”(《素问·

金匱真言论》),“年四十而阴气自半也,起居衰矣”(《素问·阴阳应象大论》),可见肾中精气是人的生命之源,肾阴肾阳是调节人体全身阴阳的枢纽,当肾中精气充足时,精力充沛,骨坚牙固,毛发润泽,二便自调,生命力的旺盛;而肾中精气不足时,小儿易出现生长发育迟缓,青中年会出现早衰,老年人则衰老得特别快。

另一方面,肾中精气与脑髓、神智亦有着极其密切的关系。“在下为肾,在上位脑,虚则皆虚”(《医碥》),“人始生,先成精,精成而脑髓生”(《灵枢·经脉》),“人之精与志,皆藏于肾”(《医方集解》)。可见肾藏精,主骨生髓通脑,因此肾精足时,脑髓充足,耳聪目明;肾精亏虚时,则脑髓失养,筋脉失濡易导致善忘,拘急痉挛、震颤抖动等症,日久则骨枯髓减脑空,经脉阻滞不畅,气血不行,而见痴呆、肌肉强直、活动障碍等与神经退行性疾病相类似的症状和体征。

由于肾中精气在机体生理和病理状态中的重要作用,因此中医多采用“补肾生精”的方法治疗“痴呆”、“善忘”、“郁证”、“颤震”、“颤证”这类疾病,在延缓和控制疾病的发展上有一定的疗效。近年来,以中医基础理论为指导,采用现代科技手段所进行的临床和基础研究逐渐找到了“肾虚-衰老-

[收稿日期] 20100702(001)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30973813)

[第一作者] 黎巍威, 博士, 研究方向: 中西医结合防治老年病, E-mail: liweiwei@bjmu.edu.cn

[通讯作者] * 王学美, 博士, 研究员, 博士生导师, E-mail: wangxuemeibjmu@163.com

髓减”生物学基础证据,以及补肾益精法作用的调控靶点,为补肾益精理论提供了科学依据。本文拟从“补肾益精”的角度对国内外中医防治 AD 的临床和基础研究现状进行综述。

1 “肾虚致衰”的现代生物学证据

1.1 在神经影像学上的表现 松川秀夫等^[2]参考西医学 AD 病程分期方法,将 AD 分为初期、中期、末期 3 个阶段,考察这 3 个阶段的中医病因病机后发现,肾虚贯穿了 AD 发病的整个病程且肾虚症状逐渐加重。而神经影像学研究证明,在 AD 发病的早期阶段,海马、杏仁核缩小,顶叶皮质萎缩,影响患者的记忆和认知功能^[3],在 AD 的中晚期阶段,出现弥漫性大脑与小脑萎缩,以颞叶前部及海马最明显,两侧多不对称,颞角扩张,出现海马透明区^[4]。结合两者的研究我们认为初期的海马、杏仁核和皮质萎缩,中晚期的弥漫性大脑与小脑萎缩是“髓减”的生物学基础表现形式,且髓减与肾虚一样贯穿于 AD 发病的初中晚期,两者的轻重变化趋势一致,也都随着疾病进入中晚期而逐渐加重,从神经影像学角度证实了“肾虚-衰老-髓减”环节中肾虚髓减的生物学基础。

轻度认知障碍(MCI)是介于正常人和 AD 之间的一种认知功能障碍,有人认为 MCI 是临床前的 AD,或称为 AD 极早期阶段。王学美等^[5]采用影像学方法研究发现 MCI 患者海马指数和颞角宽度较正常对照组明显增高,而采用补肾益精方加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者进行治疗,可使 MCI 患者的海马指数和颞角宽度变小。该研究揭示,不仅在 AD 发病的初期有轻度的肾虚髓减的表现,而且在 AD 的极早期 MCI 阶段就有可能已经出现了肾虚髓减的改变,在此时使用补肾益精法对 MCI 患者进行治疗,可以有效的延缓疾病的发展。上述研究提示神经影像学方法有利于早期发现并确诊肾虚髓减患者,而采用补肾益精法对这类患者进行治疗,能有效的治疗疾病或者延缓疾病的发展。

1.2 在肾脏系统上的表现 现代研究揭示在老年痴呆动物模型上具有肾脏衰老的病理特点。快速老化小鼠 P8(SAM P8)是一种成熟的常用的老年痴呆动物模型^[6],施晓芸等^[7]利用现代病理研究手段发现光镜下 9 月龄的 SAM P8 小鼠肾脏小管间质损害较为明显,并出现局灶节段性肾小球硬化;肾小管上皮细胞中有衰老相关的 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)的表达,免疫组化染色结果显示肾小管间质细胞外基质(ECM)成分——纤维连接蛋白(FN)、I 型胶原(Col I)在肾小管间质沉积较多。唐勇等^[8]对 SAM P8 小鼠肾脏组织代谢谱图变化进行分析后发现,其磷脂酰胆碱、不饱和脂肪酸较多,饱和脂肪酸和乳酸较少,而磷脂酰胆碱、不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸不仅是脂代谢重要的相关物质,而且与机体自由基的产生、氧化损伤等衰老和老化进程密切相关。上述研究说明具有老年痴呆特征的 SAM P8 小鼠在机体衰老过程中肾脏出现了严重的病理改变,符合肾脏衰老的特点,肾脏衰老严重影响了肾中精气的贮存和化生,而这可能是导致 SAM P8 小鼠出现学习记忆功能障碍,快速衰老的生物学基础之一。

吴斌等^[9]应用核磁共振代谢组技术观察生理性肾虚过

程中尿液代谢物的特征性变化,筛选了 34 个与生理性肾虚证密切相关的谱峰,并鉴定了 13 个代谢物,发现生理性肾虚进程中存在明显的代谢差异,而运用淫羊藿总黄酮(EF)能够明显的改变生理性肾虚进程中的代谢物轨迹,说明补肾中药可能改善了部分代谢途径,从药物反证的角度诠释了“肾虚-衰老-髓减”环节中肾虚致衰的生物学基础。

1.3 在神经内分泌免疫网络上的表现 沈自尹等^[10]在一系列工作中发现老年大鼠下丘脑中多种神经递质或其受体、垂体多种促性腺激素、激素和生长激素释放因子受体均下调,而脾淋巴细胞促凋亡基因上调,抗凋亡基因下调,抗增殖基因表达上调,促增殖基因下调。说明衰老时下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus axis, HPAT)的衰退以下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-生长激素轴、免疫系统受损最为明显,其受损的分子机制可能与神经递质、生长激素、促性腺激素基因低表达、免疫细胞促凋亡/抗凋亡基因平衡失调以及促增殖基因低/抗增殖基因高表达有关^[10]。而肾虚与衰老在神经内分泌免疫网络上有着及其相似的变化,肾阳虚证患者的下丘脑-垂体-3 个靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴上存在着明显的功能紊乱,并且下丘脑是其主要的发病环节^[11],提示 HPAT 轴上的某些病理改变有可能是肾虚证体现的生物学基础。

在肾阳虚状态下,运用补肾中药淫羊藿总黄酮(EF)可以调节肾虚衰老中的 HPAT 轴,改善上述肾虚和衰老的病理症状^[12],从药物反证的角度诠释了 HPAT 轴是“肾虚-衰老-髓减”环节中肾虚致衰的另一个生物学基础。

2 “补肾益精”对 AD 病理因素作用的研究

1907 年 Alzheimer 首先报道了早发性痴呆的病理改变,认为其最具特点的病理改变是神经元外部病变形成的老年斑和神经元内部病变形成的细胞内神经纤维缠结。老年斑由 β -淀粉样蛋白沉积而成^[13],神经纤维缠结的形成则主要与 tau 蛋白异常过度磷酸化并形成双股螺旋丝有关^[14]。随着对 AD 研究的深入,研究者发现 AD 的病理因素具有复杂性,氧化应激损伤^[15]、胆碱能系统紊乱^[16]等也参与了 AD 的发病过程。那么补肾益精法是否能干预目前已知的这些 AD 的病理因素呢?

2.1 “补肾益精”对 β -淀粉样蛋白的影响 熊平等^[17]腹腔注射 D-半乳糖合并脑内双侧 Meynert 基底核注射鹅膏蕈胺(ibotenic acid, IBO)建立 AD 大鼠模型,用放射免疫技术脑内 β -AP 蛋白含量,研究结果显示补肾活血化瘀中药大剂量组可通过降低海马 β -AP 含量($P < 0.05$)改善 AD 大鼠记忆能力。谢宁等^[18]等在给大鼠海马注射 A₄₀诱导老年性痴呆模型前采用补肾方加减地黄饮子进行了预干预,发现提前给予加减地黄饮子可抑制 A₄₀诱导的 MDA 的活性,减少单胺类神经递质的分解,改善大鼠的行为学功能和学习记忆能力。王学美等^[19]研究证明补肾益精方加味五子衍宗方可有效拮抗 A₄₀毒性,显著改善 A₄₀所致 AD 模型鼠的空间学习记忆能力^[20],改善 MCI 患者血清 β -淀粉样蛋白的代谢功能,

其作用机制可能与调控海马脑片电压门控钙离子通道以及 NMDA 受体钙离子内流, 维持神经元胞内钙离子稳态, 保护神经元有关^[21-22]。

2.2 “补肾益精”对 tau 蛋白的影响 胡慧等^[23-25]应用脑立体定向技术给大鼠 BNM 注射凝聚态 A₂₅₋₃₅ + IBO 构建 AD 模型, 观察补肾化痰法对 AD 模型大鼠 tau 蛋白质的影响, 并证实补肾化痰方可通过抑制 CDK5, GSK-3 和 CaMK 的活性, 降低 tau 蛋白异常磷酸化水平, 从而发挥其抗老年性痴呆的作用。陈玉静等^[26]研究证明具有补肾益气、活血化瘀作用的中药提取物金思维在一定程度上可以缓解 AD 大鼠的智能障碍, 改善 AD 大鼠空间学习记忆能力, 而其作用机制之一就是金思维可维护 AD 大鼠脑中微管的正常结构, 保持海马神经元 tau 蛋白的正常磷酸化程度。

褚燕琦等^[27]采用冈田酸(okadaic acid, OA)诱导 SK-N-SH 神经细胞 tau 蛋白过度磷酸化, 部分模拟了 AD 脑内变化, 并观察补肾中药山茱萸中的有效单体成分——山茱萸环烯醚萜苷——对 AD 细胞模型 Tau 蛋白过度磷酸化水平和细胞微管的影响, 研究证实山茱萸环烯醚萜苷可保护 SK-N-SH 神经细胞抵抗 OA 所致的细胞损伤, 抑制 tau 蛋白的过度磷酸化, 其机制可能是因为该药拮抗了 OA 的蛋白磷酸酶抑制作用, 使得 tau 蛋白磷酸化水平下降, 继而使 tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化保持相对平衡状态, tau 蛋白发挥正常的连接微管的作用, 使微管解聚减少, 微管保持良好的连续性和完整性, 从而细胞突起粗壮连续, 细胞胞体铺展良好。

李国栋等^[28]在 APP 转基因小鼠神经干细胞诱导分化过程中发现, 具有补肾涩精作用的五味子中的有效成分五味子酮可以明显降低 Tau 蛋白在 396/262 位点的磷酸化水平, 减轻神经元损伤, 但其磷酸化程度并未达到阴性细胞水平, 说明五味子酮只能部分抑制 Tau 蛋白磷酸化, 也提示影响 Tau 蛋白磷酸化的因素的复杂性。

2.3 “补肾益精”对氧化应激的影响 牛英才等^[29]用补肾活血化瘀法(加减地黄饮子)对 AD 动物模型进行干预, 结果发现模型组 AD 动物脑组织 SOD 活力明显降低($P < 0.05$), MDA 含量明显升高, 而加减地黄饮子组 AD 动物脑组织 SOD 活力较模型组升高($P < 0.05$), MDA 含量较模型组比较明显降低($P < 0.05$)。说明补肾方——加减地黄饮子——能增强清除氧自由基的能力, 减轻氧自由基引起的脑组织损伤。

李菲等^[30]用低、中、高 3 个剂量组的补肾益智汤对 AD 动物模型进行灌胃治疗, 结果发现高剂量补肾益智汤能显著减少大鼠参考记忆错误(RME) ($P < 0.05$), 对工作记忆错误(WME)有降低趋势, 但无显著性差异; 高剂量补肾益智汤能显著提高大鼠血清中 SOD 活力($P < 0.01$); 中、高剂量补肾益智汤能显著降低大鼠血清中 MDA 含量($P < 0.01$)。说明降低自由基水平可能是补肾益智汤治疗老年痴呆模型大鼠的机制之一。

王学美等^[31]研究认为线粒体 DNA 的氧化损伤可能是肾虚的重要原因, 而补肾益精经典方五子衍宗丸及其拆方可

以减少老年大鼠脑组织线粒体 DNA 缺失($P < 0.01$), 提高脑线粒体呼吸链复合酶活力和 ATP 的合成($P < 0.05$, $P < 0.01$)^[32], 拮抗线粒体 DNA 氧化损伤导致的衰老。

2.4 “补肾益精”对胆碱能系统的调控 乙酰胆碱(Ach)是一种维持高级神经系统功能, 促进学习记忆的重要神经递质, 乙酰胆碱脂酶(AchE)是胆碱能神经递质乙酰胆碱的水解酶, 直接参与大脑思维、记忆等重要功能。有研究提示, 老年痴呆患者脑中的老年斑中有 AchE, 其可能在促进老年斑沉积时起重要作用^[16]。老年痴呆患者脑组织中 AchE 活性增高, 因此老年性痴呆的程度与 Ach 降低成正向相关, 胆碱能神经系统损伤成为了 AD 的另一重要病理表现。

研究者们不同因素诱导的 AD 动物和细胞模型上验证了补肾方对胆碱能神经系统的调节作用。褚松龄等^[33]研究证明加味五子衍宗方及其有效组分能够通过改变 Ach 含量及 AchE 活性提高中枢胆碱能系统功能, 继而改善由东莨菪碱引起的小鼠学习记忆功能障碍。戴思思等^[34]发现“补肾活血”针刺法能有效抑制老年痴呆模型 SAMP8 小鼠脑组织中 AChE 的活性, 继而改善 AD 小鼠学习记忆能力。乔之龙^[35]等通过颈背部皮下注射 D-半乳糖及侧脑室注射 A₂₅₋₃₅ 制作老年痴呆大鼠模型, 发现补肾益智汤可能通过降低 AchE 活力的途径实现其对老年痴呆模型大鼠的治疗作用。钟振国等^[36]利用 A 片段制备了 NG109-15 细胞 AD 模型, 研究发现补肾益智方含药血清可提高 AD 细胞模型中的胆碱乙酰基转移酶(ChAT)的活性。

3 补肾益精法治疗 AD 的临床研究

李婵等^[37]在参考国际公认的诊断标准并结合中医辨证的方法对一系列 AD 的极早期——MCI 患者进行辨证分型后发现, 肾虚髓减型患者所占比例最高。王学美^[38]采用补肾中药对 MCI 患者进行治疗, 发现补肾中药不仅可以治疗 MCI, 使 MCI 患者的海马指数和颞角宽度变小, 还能阻止 MCI 患者向老年痴呆发展。

顾明昌等^[39-40]认为随增龄而发生的肾精亏损, 肾气不足, 脑髓不充, 神明失于髓之荣贯穿于老年性痴呆的始终, 记忆障碍由初期的肾精亏虚为主, 脑髓和神明失养, 到中期阶段精虚、痰瘀等实邪乘虚侵犯脑窍, 神明逆乱, 痰重于瘀; 再到末期痴呆症状精虚至极, 阴阳失调加重, 最终发展为阴阳离决, 精气乃绝。因此肾虚髓衰是 AD 的基本病机, 治疗上应以补肾填精以充脑髓为主, 辅以益气养血以养心神、祛瘀化浊以通心窍。傅仁杰^[41]以此为原则自拟益智健脑方, 对髓海不足型患者, 于益智方中加重补肝肾, 填精髓的药物, 取得了良好的治疗效果。

韩运潮^[42]、卢昕^[43]、卢永兵^[44]等以补肾为主法对 AD 患者进行干预, 在治疗与延缓疾病发展等方面均获得了良好的疗效。

4 总结与展望

研发可有效防治 AD 的药物是中西药界研究者在 21 世纪的主攻目标之一。然而由于对 AD 的发病机制尚没有

完全明确,因此给防治 AD 药物的研发带来了许多困难。目前防治 AD 药物的研究主要依据该药是否能对 AD 的病理发展有对抗和阻止作用,或者能改善或逆转其病理发展。中医认为肾中精气作为构成人体的基本物质,与人体生命过程有着密切的关系,AD 的发生和发展与肾虚启动的衰老程序有着密切的关系,纵观近年来补肾益精法在延缓衰老和防治老年性痴呆方面体内、体外试验,回顾近年来补肾益精法治疗 MCI、老年痴呆等衰老性神经退行性疾病的临床研究,也更进一步肯定了补肾填精益髓在防治 AD 上的重要地位。

目前我国从补肾益精角度对防治 AD 的研究取得了一系列成果:在基于是否能逆转或改善 AD 的病理发展的基础上,逐渐建立和完善了补肾中药治疗 AD 的试验研究和技术平台;对治疗 AD 的补肾方剂和中药的作用及机制的研究深入而系统:从体内到体外,从整体水平到具体的分子作用靶点,由点到面的对补肾益精方作用机制进行揭示,为临床指导用药和开发创新中药提供了较完善的试验依据;逐渐重视保护自主知识产权的保护,在对补肾中药和复方进行作用及机制研究的同时注重申请专利保护自己的研究成果,为开发具有自主知识产权的治疗 AD 的创新中药提供保障;

在中医系统领域培养了一批掌握现代科技研究手段的高素质中医研究人才,有利于推动中西医结合医学的发展。

虽然本项研究已经取得了上述成就,但依然存在着不足之处:对 MCI 患者的重视不够:“治未病”是中医保健预防体系的灵魂,中医一向重视“防患于未然”和“早治防变”,以求达到最佳的治疗效果,而我国目前对补肾益精治疗 AD 研究的重心多着眼于中晚期 AD,对补肾益精法在 MCI 期的疗效和机制重视程度不够;补肾益精法对神经纤维缠结(NFT)的作用研究相对薄弱:补肾益精法治疗 AD 的作用机制研究更多的着重于对 A β 沉积形成老年斑、氧化应激损伤、胆碱能神经系统方面,然而有研究^[45]表明异常磷酸化的 tau 蛋白聚集导致 NFT 形成,当 NFT 在细胞内聚积到一定程度时,可引起该细胞破坏、消失,仅残留嗜银的双螺旋斑块,中间为淀粉样蛋白,即老年斑(SP),所以从局部而言,SP 有可能是 NFT 发展到晚期的产物。因此加强补肾益精法对 NFT 发生发展的研究有可能为早期有效干预 AD 提供新的启示和成果;缺乏多中心临床试验来验证现有补肾益精药物治疗 MCI 和 AD 的疗效;对补肾益精生髓理论的完善和丰富不够。

在今后补肾中药防治 AD 的研究过程中,研究者可以对如下几方面加强重视:加强补肾益精中药对 MCI 患者干预疗效及其作用机制的研究,采取多中心临床试验观察有效药物对 MCI 患者的治疗作用,跟踪观察 MCI 患者在接受补肾益精药系统治疗后疾病的进展状况;加强补肾益精中药对 NFT 形成环节作用的研究;以中医基础理论知识为指导,根据现有试验研究成果丰富完善中医补肾益精生髓内涵,明确补肾益精生髓的生物学基础。

[参考文献]

- [1] 韩济生. 疼痛、药物成瘾和神经退行性疾病最新研究进展——北京大学神经科学研究所透视[J]. 北京大学学报:医学版, 2009, 41(3): 249.
- [2] 松川秀夫, 刘公望, 杨幼新, 等. 中医对阿尔茨海默型老年性痴呆病程之探讨[J]. 天津中医药, 2005(6): 514.
- [3] George A E, Cha S. What role does functional MR imaging play in the diagnosis or prediction of future-onset Alzheimer's disease [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(6): 1017.
- [4] 吴天, 张翔, 柳澄. Alzheimer病的临床、病理及影像学表现[J]. 医学影像学杂志, 2006, 16(1): 95.
- [5] 王学美, 富宏, 宋萍, 等. 从神经心理学和影像学探讨加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者的影响[J]. 中国老年学杂志, 2004(4): 299.
- [6] Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): with special reference to age-associated pathologies and their modulation [J]. Nippon Eiseigaku Zasshi, 1996, 51(2): 569.
- [7] 施晓芸, 陈晓春, 石艳清, 等. 快速老化小鼠 P8 肾脏衰老的病理特点[J]. 中国老年学杂志, 2010(3): 327.
- [8] 唐勇, 郭玲玲, 张琪, 等. 快速老化小鼠肾脏组织 ¹H-NMR 谱图变化及电针对其的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009(2): 1.
- [9] 吴斌, 沈自尹, 王丽丽, 等. 应用核磁共振代谢组技术研究生理性肾虚证[J]. 中医杂志, 2009(4): 33.
- [10] 沈自尹, 黄建华, 林伟, 等. 从整体论到系统生物学进行肾虚和衰老的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009(6): 548.
- [11] 沈自尹. 有关证与神经内分泌免疫网络的研究[J]. 中医药学刊, 2003(1): 10.
- [12] 沈自尹, 陈瑜, 黄建华, 等. EF 延缓 HPAT 轴衰老的基因表达谱研究[J]. 中国免疫学杂志, 2004(1): 59.
- [13] Shoji M, Golde T E, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing [J]. Science, 1992, 258(5079): 126.
- [14] Iqbal K, Alonso A C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1739(2/3): 198.
- [15] Smith M A, Sayre L M, Anderson V E, et al. Cytochemical demonstration of oxidative damage in Alzheimer disease by immunochemical enhancement of the carbonyl reaction with 4-dinitrophenylhydrazine. [J]. J Histochem Cytochem, 1998, 46(6): 731.

- [16] Rees T, Hammond P I, Soreq H, et al. Acetylcholinesterase promotes beta-amyloid plaques in cerebral cortex [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24 (6): 777.
- [17] 熊平, 蒋灵芝, 黄兆胜. 补肾活血化瘀中药复方对 D 半乳糖诱发衰老模型大鼠中枢神经递质及 α -淀粉样蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007(2): 42.
- [18] 谢宁, 牛英才, 宋琳, 等. 加减地黄饮子对 A β -40 所致痴呆大鼠学习记忆、脑酶活性的影响 [J]. 中医药信息, 2004(2): 57.
- [19] 富宏, 王学美, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及血清 α -淀粉样蛋白的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 715.
- [20] 富宏, 王学美, 刘庚信. 加味五子衍宗方有效部位对 α -淀粉样肽致大鼠行为学改变的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(6): 44.
- [21] Li L, Tsai H J, Li L, et al. Icariin inhibits the increased inward calcium currents induced by amyloid-beta (25-35) peptide in CA1 pyramidal neurons of neonatal rat hippocampal slice [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(1): 113.
- [22] 李婵, 蔡浩然, 李琳, 等. 加味五子衍宗方总黄酮对大鼠海马锥体细胞 VGCC 通道的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009(15): 1975.
- [23] 胡慧, 王平, 孔明望, 等. 补肾化痰法对 Alzheimer's 病模型大鼠脑组织 Gsk-3 活性的影响及作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2009(9): 1845.
- [24] 胡慧, 王平, 孔明望, 等. 补肾化痰法对阿尔茨海默病大鼠脑组织 CDk5 mRNA 表达的影响 [J]. 光明中医, 2009(11): 2096.
- [25] 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 C α 活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 786.
- [26] 陈玉静, 王蓉, 盛树力, 等. 复方金思维对老年性痴呆模型大鼠海马神经元微管和 Tau 蛋白磷酸化相关酶类表达的影响 [J]. 天津中医药, 2008(1): 59.
- [27] 褚燕琦, 李玮, 张兰, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对蛋白磷酸酶抑制剂冈田酸拟阿尔采末病细胞模型的作用 [J]. 中国药理学通报, 2006(8): 960.
- [28] 李国栋, 鄢文海, 邢莹. 五味子酮对 APP 转基因鼠神经干细胞分化中 Tau 蛋白过磷酸化水平的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009(23): 4490.
- [29] 牛英才, 董妙先, 兴桂华, 等. A β 损伤后大鼠 SOD 和 MDA 的变化及补肾活血化瘀法的干预作用 [J]. 中华中医药学刊, 2008(1): 73.
- [30] 李菲, 郭蕾, 乔之龙. 补肾益智汤对老年痴呆模型大鼠治疗作用的试验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010(2): 315.
- [31] 王学美, 富宏, 刘庚信. 肾虚衰老与线粒体 DNA 氧化损伤关系的研究 [J]. 中医杂志, 2002(4): 294.
- [32] 王学美, 富宏, 刘庚信. 五子衍宗丸及其拆方对老年大鼠心脑线粒体 DNA 缺失、线粒体呼吸链酶复合体及 ATP 合成的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001(6): 437.
- [33] 褚松龄, 王学美, 富宏, 等. 加味五子衍宗方及有效组分对记忆障碍小鼠中枢胆碱能系统的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006(2): 18.
- [34] 戴思思, 董克礼, 朱宏. “补肾活血”针刺法对老年性痴呆模型 SAMP8 小鼠学习记忆能力和脑组织 AChE 活性的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2010(1): 57.
- [35] 乔之龙, 郭蕾, 李菲. 补肾益智汤对老年痴呆模型大鼠中枢神经递质的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009(12): 2565.
- [36] 钟振国, 刘茂才, 赖世隆, 等. 补肾益智方对由 A β 片段神经毒性诱导 NG108-15 细胞老年性痴呆模型神经递质释放影响的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002(1): 50.
- [37] 李婵, 王学美, 富宏, 等. 轻度认知障碍患者记忆损伤与中医证型的关系 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(39): 7826.
- [38] 王学美. 补肾中药对早期老年痴呆的治疗功效 [J]. 环球中医药, 2008, 1(3): 9.
- [39] 安红梅, 胡兵, 靳淼, 等. 顾明昌教授从虚论治神经精神系统疾病经验 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(10): 1119.
- [40] 袁德培, 邱幸凡, 王平, 等. 肾虚髓衰、脑络痹阻是老年性痴呆的基本病机 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 732.
- [41] 吴继全. 傅仁杰教授治疗老年性痴呆经验摭拾 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(5): 14.
- [42] 韩运潮, 张玲. 补肾填精法治疗老年期痴呆 50 例 [J]. 四川中医, 2003, 21(12): 47.
- [43] 卢昕, 芦霜, 陈民. 用“补肾祛痰化瘀”法辨证施护老年痴呆的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009(5): 1015.
- [44] 卢灿辉, 林汉平, 卢友祥, 等. 卢永兵主任医师治疗老年性痴呆经验介绍 [J]. 新中医, 2008(1): 15.
- [45] 蒋希成, 姜国华, 于洋. 针刺对老年性痴呆大鼠脑组织中 tau 蛋白表达的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2008, 24(11): 38.

[责任编辑 邹晓翠]