

# 远志、石菖蒲及其对药改善记忆的物质基础和作用机制研究进展

李晓青<sup>1</sup>, 赵佳奇<sup>1</sup>, 田雅娟<sup>1</sup>, 韩诚<sup>1,2</sup>, 李钦青<sup>1</sup>, 楚世峰<sup>3</sup>, 贺文彬<sup>1\*</sup>

(1. 山西中医药大学 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 030016; 2. 山东中医药大学, 济南 250355;  
3. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050)

**[摘要]** 远志和石菖蒲始载于《神农本草经》, 均能使人“不忘”, 久服可“轻身延年”, 常相须配伍作为“对药”使用, 是益智和改善记忆类方剂的核心药物组合。目前, 中医临床认为远志和石菖蒲改善记忆或益智的原理为补不足、化痰通九窍, 其传统理论证据尚足, 但其改善记忆的现代物质基础和作用机制仍未被完全阐明。本文通过检索近10年国内(中国知网)外(Pubmed数据库)远志、石菖蒲及其化学成分对神经系统作用的药理药效学作用机制的相关文献, 对远志改善记忆的主要物质基础—远志皂苷、寡糖酯、山酮, 石菖蒲改善记忆的主要物质基础— $\alpha$ -细辛醚,  $\beta$ -细辛醚, 丁香酚, 两者配伍后活性物质的质和量的改变, 以及单药和对药配伍后改善记忆的机制—抗氧化清除自由基, 调控胆碱能系统, 清除 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta$ ), 降低Tau蛋白磷酸化水平, 改善细胞凋亡率, 调节突触可塑性进行系统整理、分析、总结, 针对目前的研究现状指出可能存在的不足, 以期为进一步探索远志和石菖蒲相须配伍发挥“1+1>2”作用的机制提供思路。

**[关键词]** 远志; 石菖蒲; 改善记忆; 物质基础; 药理机制

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0190-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190339

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0933.008.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-16 15:58

## Memory-improving Substances Basis and Mechanism of Polygalae Radix, Acori Tatarinowii Rhizoma and Its Couplet Medicines

LI Xiao-qing<sup>1</sup>, ZHAO Jia-qi<sup>1</sup>, TIAN Ya-juan<sup>1</sup>, HAN Cheng<sup>1,2</sup>, LI Qin-qing<sup>1</sup>,  
CHU Shi-feng<sup>3</sup>, HE Wen-bin<sup>1\*</sup>

(1. Shanxi Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Encephalopathy & Higher Education  
Key Laboratory of Brain Science, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030016, China;  
2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;  
3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical & Peking Union  
Medical College, Beijing 100050, China)

**[Abstract]** Polygalae Radix and Acori Tatarinowii Rhizoma were first recorded in *Shennong's Herbal Classic*. Both of them can “improve people's memory”. Long-term administration can make body light and macrobian. They have often been used as couplet medicines and the core combination of nootropic and memory

**[收稿日期]** 20180711(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473375, 81530099); 山西省回国留学人员科研项目(2013-134); 中国博士后科学基金一等项目(2013M540066)

**[第一作者]** 李晓青, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: 2420973071@qq.com

**[通信作者]** \* 贺文彬, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医脑病学与健脑益智中药研究, Tel: 0351-3179855, E-mail: hewenbinbin@aliyun.com

improvement prescriptions. At present, traditional Chinese medicine clinicians believes that the principle of Polygalae Radix and Acori Tatarinowii Rhizoma in improving memory or intelligence is to supplement the deficiency, remove phlegm and unblock nine orifices, with sufficient evidences for the traditional theory. However, its material basis and mechanism for improving memory have not been fully elucidated. In this paper, we searched the literatures about pharmacological and pharmacodynamics mechanism of Polygalae Radix, Acori Tatarinowii Rhizoma and their chemical components on nervous system in recent ten years from Pubmed database and CNKI. The main material basis for improving memory of Polygalae Radix-saponins, oligosaccharides and alone, the main material basis for improving memory of Acori Tatarinowii Rhizoma- $\alpha$ -asarone,  $\beta$ -asarone and eugenol, the changes of the quality and quantity of the active substances after combination, and the mechanism of improving memory of the single drugs and their couplet medicines, such as scavenging free radicals, regulating cholinergic system, clearing  $\beta$ -amyloid protein ( $A\beta$ ), decreasing the level of phosphorylation of Tau protein, improving the rate of apoptosis and regulating synaptic plasticity, were systematically collected, analyzed and summarized. In view of the current research situation, this paper points out the possible shortcomings, with the aim to further explore the mechanism of Polygalae Radix combined with Acori Tatarinowii Rhizoma with the mechanism of "1 + 1 > 2".

[Key words] Polygalae Radix; Acori Tatarinowii Rhizoma; improving memory; substances basis; pharmacological mechanism

远志、石菖蒲始载于《神农本草经》，其中远志有“不忘，强志倍力，久服，轻身不老”的功效，石菖蒲有“久服轻身，不忘不迷或延年”的作用<sup>[1]</sup>，二者皆有益智化痰之效。2015 年版《中国药典》收录的远志为远志科植物远志或卵叶远志的干燥根，性温，味辛苦，归心、肾、肺经，石菖蒲为天南星科菖蒲属禾草状多年生草本植物石菖蒲的干燥根茎，性温，味辛苦，归心、胃经<sup>[2]</sup>。作者前期对《中医方剂大辞典》的数据挖掘研究表明，远志和石菖蒲是治疗老年性痴呆方剂的核心药物组合<sup>[3]</sup>。老年性痴呆又称阿尔兹海默病(AD)，其最典型症状为记忆障碍。2010 年我国有 919 万人患有痴呆症，其中 AD 患者为 569 万<sup>[4]</sup>。据流行病学研究推算，我国 AD 的患者在 2040 年将达 1 500 万<sup>[5]</sup>。远志、石菖蒲相须为用，作为安神益智、开窍化痰的经典对药，在中医临床治疗痰浊蒙闭清窍导致的神昏、健忘，其中医理论证据充分，但是其配伍后的化学作用机制和生物机制尚不完全清楚，因此本文对近年来国内外关于远志石菖蒲改善记忆功能的化学和药理机制的研究进行综述，以期为探索远志、石菖蒲配伍发挥“1 + 1 > 2”的作用提供思路，为临床治疗 AD 等记忆障碍类疾病提供参考。

## 1 物质基础

远志中主要化学成分有皂苷类、寡糖酯类、酮类、生物碱类、内酯类、苯丙素类，研究表明皂苷类、寡糖酯类、酮类为其改善记忆的主要有效成分<sup>[6-7]</sup>。石菖蒲的主要化学成分<sup>[8]</sup>有挥发性的苯丙素类、

萜类、和非挥发性的生物碱类、醛和酸类、醌和酮类、甾醇类、氨基酸类、糖类，其中有挥发性的  $\alpha$ -细辛醚、 $\beta$ -细辛醚、丁香酚为石菖蒲改善学习记忆能力的主要活性成分<sup>[9-10]</sup>。

### 1.1 远志

**1.1.1 皂苷类** 远志皂苷为远志中的主要成分之一，其结构为五环三萜类，基本母核为齐墩果酸型。根据母核上取代基的不同，远志属植物所含的皂苷类成分可以分为不同的皂苷元。结构见图 1。

研究表明远志皂苷元能明显改善记忆损伤小鼠学习记忆能力<sup>[11]</sup>。国内研究人员对 40 余种远志皂苷单体和组分进行筛选，得出远志皂苷 Y (PTM-4)，远志皂苷 Ng (PTM-6)，远志皂苷 B (PTM-15)，远志皂苷 XXXII (PTM-16) 对去血清损伤的神经元、谷氨酸损伤的神经元及肾上腺嗜铬细胞瘤 (PC12 细胞)、过氧化氢损伤的 PC12 细胞均具有明显的保护作用，其中去血清损伤神经元模拟的体内脑缺血的病理状态，谷氨酸损伤模拟的是谷氨酸毒性导致的神经退行性疾病，过氧化氢损伤模拟的是体内神经元氧化应激损伤状态；P3 组分可以使东莨菪碱诱导的小鼠被动学习记忆功能有明显的改善<sup>[12]</sup>，其中 PTM-6 可以改善大鼠在水迷宫实验中的空间学习记忆能力<sup>[13]</sup>。

**1.1.2 寡糖酯类** 寡糖酯类成分主要以蔗糖作为共同母核，再以多种形式的糖苷键连接葡萄糖或鼠李糖成为寡糖后与有机酸类成分形成酯类。在一些植物中发现蔗糖多酯，但三糖以上的糖酯，只在远志

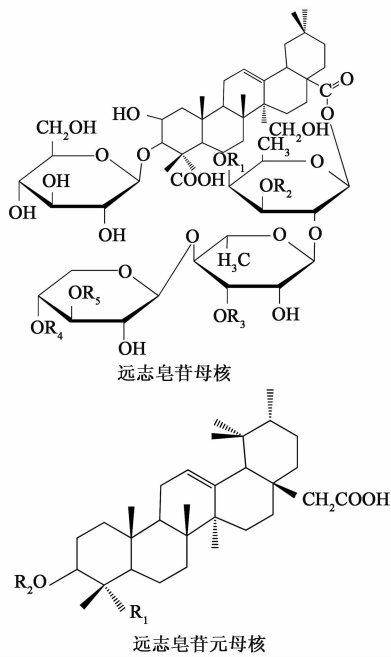


图 1 远志皂苷类化合物结构母核

Fig.1 Structure skeletons of polygalasaponins

属植物中被发现,这些成分被认为是远志属植物中的特有成分<sup>[14]</sup>。结构见图 2。

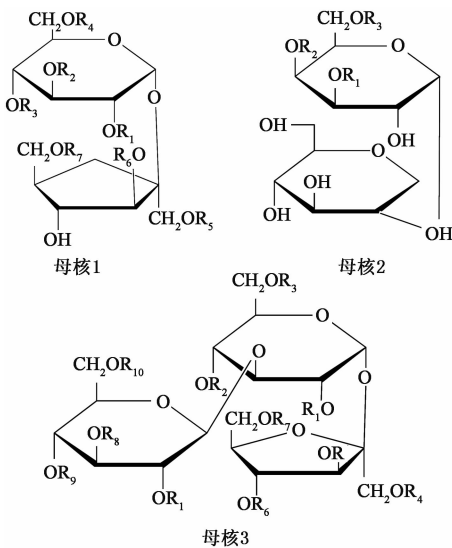


图 2 远志中寡糖酯类化合物结构母核

Fig.2 Structure skeletons of polygalaligosaccharide

研究表明远志寡糖酯可以改善氢溴酸东莨菪碱制备的记忆障碍模型小鼠学习记忆能力<sup>[15]</sup>,可以改善皮质酮损伤的人骨髓神经母细胞瘤细胞株 (SH-SY5Y) 神经细胞<sup>[16]</sup>,远志寡糖酯 A 可以促进脑源性神经营养因子的表达,从而保护神经元<sup>[17]</sup>,远志寡糖酯 A 和 B 对 PC12 细胞有保护作用,寡糖酯 B 和 C 可以增强大鼠齿状回突触传递,改善大鼠学习记忆<sup>[18]</sup>,在对开心散有效组分的研究中,通过

血清药物化学方法,确定了远志类药中入血成分即西伯利亚远志糖 A5, A6, 3, 6'-二芥子酰基蔗糖有明显的乙酰胆碱酯酶抑制作用<sup>[19]</sup>。

### 1.1.3 酮类

酮类成分是远志中一种含量较多的活性成分,又称双苯吡酮或苯骈色原酮,基本母核由苯环与色原酮的 2,3 位联合而成。结构见图 3。

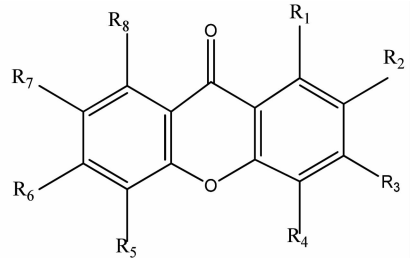


图 3 远志中酮类化合物结构母核

Fig.3 Structure skeletons of polygalaxanthones

巴寅颖等<sup>[20]</sup>通过建立反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 方法,考量远志酮 III 在东莨菪碱所致的记忆障碍模型大鼠的体内药动学特性,从而研究其治疗痴呆的属性。此外,关于远志酮改善记忆的研究鲜见报道。

1.2 石菖蒲 石菖蒲的有效部位为挥发油,挥发油的主要成分为细辛醚类化合物,化学名称为 2,4,5-三甲氧基-1-丙烯基苯 (2,3,5-trimethoxyphenyl)-1-propene,分子式为 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>,相对分子质量为 208.26,有 3 个同分异构体分别为 β, α, γ-细辛醚,而研究表明 β, α-细辛醚为其改善记忆的主要化学成分<sup>[8]</sup>。

1.2.1 β-细辛醚 β-细辛醚为顺式 2,4,5-三甲氧基-1-苯丙烯,熔点 62 ~ 63 °C,沸点 162 ~ 163 °C,极性小。结构见图 4。目前,提取石菖蒲 β-细辛醚的方法主要有水蒸气蒸馏法、超临界流体萃取法、溶剂提取法、超声提取法、超声辅助提取法、加盐提取法和酶法提取等,以水蒸气蒸馏法所得 β-细辛醚最简便,质量分数最高,可高达 59.8%<sup>[10]</sup>。裘纪莹等<sup>[21]</sup>采用高压半制备液相色谱方法制备出了高纯度的 β, α-细辛醚,其中 β-细辛醚可以治疗 D-半乳糖联合三氯化铝腹腔注射造成的记忆障碍模型大鼠<sup>[22]</sup>,能明显缩短阿尔兹海默病模型小鼠的游泳路程及逃避潜伏期<sup>[23]</sup>,体现出其改善学习记忆的能力。

1.2.2 α-细辛醚 α-细辛醚为反式-2,4,5-三甲氧基-1-丙烯基苯。熔点为 57 ~ 61 °C,沸点 296 °C。α-细辛醚疏水性很强,普通制剂生物利用度较低。结构见图 5。作者所在的课题组发现 α-细辛醚可通过

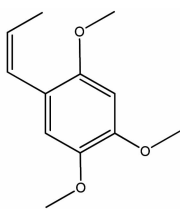


图 4 β-细辛醚  
Fig. 4 β-asarone

调节神经递质改善乙醇诱导的小鼠轻度认知功能障碍(待发表),有研究表明 α-细辛醚可以部分改善癫痫大鼠的空间学习记忆能力<sup>[24]</sup>,且可以有效逆转对戊四氮诱发的癫痫幼鼠空间学习记忆能力<sup>[25]</sup>,对于其改善痴呆、认知障碍的动物模型学习记忆能力的研究少见报道。

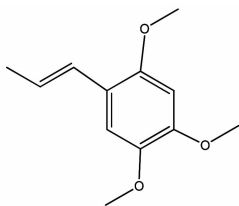


图 5 α-细辛醚  
Fig. 5 α-asarone

**1.2.3 丁香酚** 丁香酚为石菖蒲的挥发油成分,分子式为 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>,沸点 250 ~ 255 °C,相对密度 1.064 ~ 1.068,呈无色或苍黄色液体,有强烈的丁香香气,不溶于水。结构见图 6。石菖蒲活性物质对痴呆小鼠学习记忆的影响结果表明丁香酚可以缩短小鼠在水迷宫测试中的逃避潜伏期和游泳路程,表现出明显的记忆改善作用<sup>[26]</sup>。

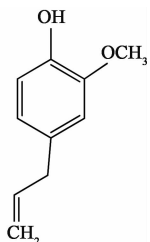


图 6 丁香酚  
Fig. 6 Eugenol

**1.3 远志、石菖蒲对药** 运用气相色谱-质谱(GC-MS)方法对超临界 CO<sub>2</sub> 提取的远志和石菖蒲挥发油进行分析,发现相对于单药远志、石菖蒲,二药配伍组合可以增加提取物中的有效成分数量,且含有一个苯环的化合物数量减少,而运用 HPLC 法对配伍前后的远志,石菖蒲远志皂苷元,α-细辛醚的含量进行检测,结果配伍后远志皂苷元含量下降了

30.4%,α-细辛醚无显著变化<sup>[27-28]</sup>。甚至有研究表明远志石菖蒲配伍后脂肪油中可新产生 34 个脂溶性成分,用 GC-MS 法检测出 45 个挥发性成分,其中 21 个是单药中未出现的新化学成分<sup>[29-30]</sup>;菖蒲脂溶性成分与远志配伍后,远志皂苷含量增加;药效学实验表明石菖蒲可使远志代谢产物 3,4,5-三甲氨基肉桂酸(TMCA)在兔体内吸收加快,吸收量增大,达峰时间延迟,消除减慢。这可能是远志石菖蒲协同配伍更好发挥药效的原因<sup>[31-32]</sup>。

## 2 药理机制

AD 的发病机制有细胞外 Aβ 沉积、细胞内 Tau 蛋白异常聚集、胆碱能系统失调、突触受损、氧化应激、中间神经元异常等机制。而研究表明远志、石菖蒲可以通过调节这些机制来改善学习记忆能力。

### 2.1 远志改善记忆作用机制的研究进展

**2.1.1 远志抗氧化、清除自由基作用** 超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,可引发氧化应激反应,丙二醛(MDA)水平升高,会导致细胞损伤甚至细胞死亡。研究表明远志水提物灌胃小鼠可明显提高小鼠脑中 SOD 活性,降低 MDA 含量,这可能是其提高小鼠学习记忆能力的因素之一<sup>[33]</sup>。远志寡糖可以改善氢溴酸东莨菪碱制备的记忆获得障碍小鼠学习记忆能力,其机制可能与其降低小鼠海马组织中的乙酰胆碱酯酶(AChE)活性改善脑内胆碱能系统,降低 MDA 含量抗氧化有关<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 远志调控胆碱能系统作用** 记忆获得障碍患者脑内存在胆碱能神经系统退行性改变,大脑皮质、海马区 Ach 含量显著减少,AChE 活性增高。临床常用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗 AD。远志总皂苷可以上调 D-半乳糖致衰联合鹅膏蕈氨酸(IFO)损毁模型大鼠海马区烟碱型乙酰胆碱受体 α7 亚基表达水平,推测这是远志皂苷改善学习记忆和认知功能的机制之一<sup>[34]</sup>。

**2.1.3 远志清除 β 淀粉样蛋白(Aβ)的作用** Aβ 沉积与老年人认知障碍有关。远志通过提高锰中毒小鼠的海马齿状回钙调素依赖性蛋白激酶 2(CaMK II)的表达水平提高其学习记忆能力<sup>[35]</sup>。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)作为 Aβ 的受体,可以调节脑内 Aβ 的水平。研究表明,LRP1 一方面可以与淀粉样前体蛋白(APP)竞争 β-,γ-分泌酶,以减少 Aβ 的生成;另一方面,又可介导 Aβ 跨血脑屏障外向转运,降低脑内 Aβ 的水平<sup>[36]</sup>。远志皂苷可以提高注射 Aβ 诱导的模型大鼠海马 LRP1 的 mRNA 和蛋白相对表达水平,缩短模型大鼠的逃避潜伏期和

游泳路程,改善其学习记忆能力<sup>[37]</sup>。陈勤等<sup>[38]</sup>发现远志皂苷可通过泛素蛋白酶体(UPP)通路明显降低注射过  $A\beta$  的大鼠脑内  $A\beta_{1-40}$  沉积水平。

**2.1.4 远志降低 Tau 蛋白磷酸化水平的作用** Tau 蛋白过度磷酸化是 AD 发病的机制之一。研究发现远志皂苷可以通过 UPP 通路明显降低  $A\beta_{1-40}$  诱导的 AD 大鼠脑内 Tau 蛋白 Ser<sup>262</sup> 异常磷酸化水平,也可以通过下调蛋白激酶 A(PKA)蛋白表达量、上调(蛋白磷酸酶 2A)PP2A 蛋白表达量而减轻  $A\beta_{1-40}$  诱导的 AD 大鼠脑神经元总 Tau 蛋白含量,Tau 蛋白 Ser<sup>396</sup> 位点的过度磷酸化<sup>[38-39]</sup>。远志皂苷元也可以降低体外培养的 PC12 细胞 Tau 蛋白磷酸化水平<sup>[40]</sup>。

**2.1.5 远志改善细胞凋亡率的作用** B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)对细胞凋亡起抑制作用,免抗人单克隆抗体(Bax)对细胞凋亡起促进作用,当 Bax 与 Bcl-2 形成同源二聚体时诱导细胞凋亡,Bax 与 Bcl-2 形成异源二聚体时则抑制细胞凋亡。在 AD 患者海马区, $A\beta$  能上调 Bax 而下调 Bcl-2 的表达,改变线粒体膜的通透性,促进细胞色素 C(Cyt-C)向胞质中释放,通过与凋亡活化因子(Apaf-1)结合,招募胞质中的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)酶原,继而形成凋亡复合物。Caspase-9 酶原在凋亡复合物中裂解活化,进一步激活 Caspase-3 酶原,形成级联放大反应,最终诱导细胞凋亡的发生<sup>[41]</sup>。研究表明远志皂苷可以通过调节 Bcl-2/Bax,阻止 Cyt-C 的释放、降低 Caspase-3 的蛋白表达水平,进而对抗  $A\beta$  导致的神经细胞凋亡,降低神经细胞凋亡率,改善记忆损伤模型大鼠的学习记忆能力<sup>[42]</sup>。

**2.1.6 远志调节突触可塑性的作用** 长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是对立制约的神经电生理机制,通过共同调节突触可塑性来参与学习记忆机制<sup>[43-44]</sup>。远志提取物可通过抑制细胞内吞作用,阻止细胞神经突触轴突的退化以及记忆损伤<sup>[45]</sup>。有研究者通过在急性大鼠海马脑片上使用场电位电生理和全细胞膜片钳技术,记录场兴奋性突触后电位,发现远志皂苷可以提高场兴奋性突触后电位的斜率,降低双脉冲易化的比率,加强突触传导,这可能是远志皂苷发挥作为神经保护药的作用机制<sup>[46]</sup>。远志皂苷 X X X II 可以显著改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆损伤,提高小鼠海马中酪氨酸激酶 B(TrkB)的磷酸化水平,并且增强高频刺激引起的大鼠海马齿状回的 LTP<sup>[47]</sup>。

## 2.2 石菖蒲改善记忆作用机制的研究进展

**2.2.1 石菖蒲抗氧化、清除自由基作用** 石菖蒲水提物(SIPI-SCPd)可以改善 D-半乳糖诱导的痴呆模型小鼠学习记忆能力,提高其脑内 SOD 活性、降低 MDA 含量,并对  $H_2O_2$  造成的大鼠海马细胞损伤有一定的保护作用<sup>[48]</sup>。石菖蒲挥发油可以有效改善东莨菪碱所致学习记忆障碍模型大鼠的学习记忆能力,通过降低模型大鼠海马组织中神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达量和 MDA 的含量,提高 SOD 的活性,缩短其逃避潜伏期<sup>[49]</sup>。

**2.2.2 石菖蒲调控胆碱能系统作用** 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷可以延长 D-半乳糖和氯化铝制备记忆障碍模型小鼠在避暗实验中的潜伏期,降低其皮质和海马中的 AChE 活性和  $A\beta$ ,MDA 的含量,提高 ChAT 和 Bcl-2 含量,使脑组织损伤得到改善,其可能是通过调节 Ach 平衡,降低  $A\beta$  含量、抑制神经细胞凋亡维持脑组织正常结构而改善记忆功能<sup>[50]</sup>。

**2.2.3 石菖蒲清除  $A\beta$  作用** 也有研究表明石菖蒲主要成分  $\beta$ -细辛醚、丁香酚可以减少 APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> 双转基因阳性小鼠脑内海马 CA1 区和皮质 APP 阳性面积,其可能是通过抑制 APP 的过量表达或促进 APP 的分解,从而减少  $A\beta$  的生成,降低  $A\beta$  对神经元及突触结构的破坏,起到修复突触结构和改善学习记忆能力的作用<sup>[51]</sup>。

**2.2.4 石菖蒲改善细胞凋亡率作用** 王晓丽等<sup>[52]</sup>探讨了  $\beta$ -细辛醚对缺糖缺氧再灌注损伤的原代海马神经元的保护作用,发现  $\beta$ -细辛醚可以抑制原代培养海马神经元中 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,进而上调下游 Bcl-2 的蛋白表达,在转录水平下调 Caspase-3 的表达,发挥抗海马神经元凋亡的作用。

**2.2.5 石菖蒲调节突触可塑性作用** 田素民等<sup>[53]</sup>给注射  $A\beta$  诱导的认知障碍小鼠灌胃石菖蒲水煎液、挥发油以及去油水煎液,水迷宫测试结果表明石菖蒲水煎液和挥发油都可以显著改善该类小鼠记忆力;一氧化氮合酶(NOS)活性检测结果表明石菖蒲的三组不同药效部位都可以降低海马组织 NOS 活性,免疫组化结果中 NOS 阳性神经元数量明显减少;认为石菖蒲可能是通过降低 NOS,减少 NO 合成释放,诱发并维持 LTP,突触传递效应增强,从而改善学习记忆能力。马宇昕等<sup>[54]</sup>发现石菖蒲挥发油的主要成分  $\beta$ -细辛醚可缩短  $A\beta_{1-42}$  诱导的认知功能障碍大鼠的逃避潜伏期,其改善记忆的作用机制

可能为  $\beta$ -细辛醚通过提高该模型大鼠的线粒体膜电位,增加 CA1 区突触数量,降低生长相关蛋白-43 (GAP-43) 和突触后致密物蛋白质 95 (PSD-95) 的 mRNA 表达量,提高突触素 (SYP) mRNA 的表达量来提高大鼠海马神经元突触可塑性。此外,石菖蒲的有效成分  $\beta$ -细辛醚可以迅速通过血脑屏障缓解铅中毒鼠仔和成年大鼠海马 CA1 区和齿状回脊密度降低情况,且有剂量依赖性,并且通过上调海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基 (NR2B), Arc/Arg3.1, Wnt7a 蛋白表达水平,下调 Arc/Arg3.1, Wnt7a 的基因表达水平来调节突触可塑性,进而改善其学习记忆能力受损的情况<sup>[55]</sup>。

### 2.3 远志、石菖蒲药对改善学习记忆的研究进展

远志、石菖蒲配伍由来已久,《圣济总录》中合用二药组成远志汤,用于治疗心痛久延不愈者。后人认为二药伍用可以“通心窍、交心肾,益肾健脑益智,开窍启闭凝神之力增强”<sup>[56]</sup>。传统方剂常以远志、石菖蒲配伍,用于健忘失眠、心肾不交、咳痰水肿等症状,如开心散、定志小丸、四逆散等。李俊等<sup>[57]</sup>对定志小丸的配伍规律进行了探讨,发现含有人参、远志、石菖蒲方剂的适用病症以健忘最多,其中以远志安神益智之效更佳。

#### 2.3.1 远志、石菖蒲药对抗氧化、清除自由基作用

远志皂苷和石菖蒲挥发油配伍可以提高 D-半乳糖诱导的痴呆大鼠脑中 SOD 活力值,降低 AChE 活性和 MDA 含量,明显改善其学习记忆能力<sup>[58]</sup>。董海影等<sup>[59]</sup>对  $\beta$ -细辛醚和远志皂苷对 APP/PS1 双转基因小鼠的作用进行了研究,发现  $\beta$ -细辛醚协同远志皂苷可以改善其学习记忆功能障碍,提高海马区 SOD,过氧化氢酶 (CAT),谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性及 CAT,血红素氧合酶 (HO-1) 的蛋白表达水平,降低 MDA 含量,可知  $\beta$ -细辛醚和远志皂苷可以通过干预氧化应激机制来发挥记忆保护作用。王俊莘等<sup>[60]</sup>发现对于  $A\beta_{25-35}$  造成的海马神经元细胞氧化应激损伤, $\beta$ -细辛醚协同远志皂苷可能通过调控蛋白激酶 B (Akt)/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 信号途径发挥保护作用,提高细胞活力,降低活性氧 (ROS) 含量。

#### 2.3.2 远志、石菖蒲药对调控胆碱能系统作用

对于悬尾造成的失重模型大鼠,口服给药开心散 (远志 + 石菖蒲 + 人参 + 茯苓的水提取物),可以降低模型大鼠血液中的 ROS, 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG), 3-硝基络氨酸 (3-NT) 水平及皮层中的 AChE 活性,改善其在水迷宫,旷场等行为学实验中

的成绩<sup>[61]</sup>。定志小丸可以提高东莨菪碱诱导的学习记忆损伤小鼠脑中谷氨酸 (Glu), 五羟色胺 (5-HT), 多巴胺 (DA) 和 Ach 的表达水平,减少  $\gamma$  氨基丁酸 (GABA), AChE 的含量,改善其学习记忆损伤症状<sup>[62]</sup>。国内有研究对 152 位中重度痴呆患者进行实验,实验组被给药  $\beta$ -细辛醚、远志皂苷、美金刚,对照组只给药美金刚,用智力状态量表、临床痴呆评定量表、日常生活能力量表评估治疗效果,12 周后,这 3 个值均显著提高,这为临床远志石菖蒲配伍治疗神经退行性疾病提供有力的依据<sup>[63]</sup>。

#### 2.3.3 远志、石菖蒲药对清除 Tau 蛋白过度磷酸化作用

研究表明石菖蒲和远志配伍能促进 D-半乳糖诱导的记忆障碍模型大鼠海马内 Tau 蛋白 Ser396 位点去磷酸化以及突触蛋白的表达,而且水提物组效果更为明显<sup>[64-65]</sup>。

#### 2.3.4 远志、石菖蒲药对改善细胞凋亡率作用

国外研究人员对 PMC-12 (韩国传统方剂,包括远志、石菖蒲、何首乌、地黄) 进行研究,其可以改善  $A\beta_{25-35}$  诱导的认知缺陷大鼠的学习记忆能力,并且有剂量依赖性,通过下调细胞外调节蛋白激酶 (ERK), JNK, 和丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 MAPK) 通路表现出抗炎活性,进而改善记忆损伤<sup>[66]</sup>。也有研究认为远志石菖蒲的有效成分远志皂苷, $\beta$ -细辛醚和丁香酚组合可以抑制  $A\beta_{25-35}$  诱导的胎生大鼠海马神经细胞毒性,通过调节胞浆内钙离子浓度,抑制细胞凋亡,从而保护神经细胞<sup>[67]</sup>。

#### 2.3.5 远志、石菖蒲药对调节突触可塑性作用

梁迷等<sup>[68]</sup>通过研究四逆散及生慧汤拆方对神经突触可塑性的作用,发现生慧汤拆方 7 (远志、石菖蒲、白芥子) 具有抑制细胞增殖、促进细胞分化进而促进突触可塑性的作用。

## 3 结论与展望

从现有资料可以看出,相对于石菖蒲而言,远志改善记忆的物质基础和药理机制研究较为全面,而作为石菖蒲主要物质基础之一的  $\alpha$ -细辛醚,已有的相关研究是改善癫痫模型动物的记忆能力,而其具有改善认知功能障碍、阿尔兹海默病模型动物记忆作用的研究未见报道,明确其没有改善该类记忆作用的研究也未见报道,后续的研究或可以考虑从这方面展开。

关于石菖蒲药材、提取物、有效成分通过降低 Tau 蛋白磷酸化水平改善记忆的研究未见报道,远志石菖蒲配伍通过清除  $A\beta$  改善记忆的研究也未见报道,后续的研究或可以考虑从这方面展开。

由于中药多成分多靶点的特点,远志石菖蒲相须配伍的作用机制也不可能是单一的,从远志、石菖蒲信号串话网络式参与调节突触可塑性改善记忆的机制开展研究,有助于探索远志、石菖蒲对药治疗轻度认知功能障碍或 AD 的作用机制,阐明两药合用能起到 1 + 1 > 2 作用的机理,以期为该类药物防治提供新思路。

目前 AD 影响到越来越多老年人的身体健康,且患病人群年龄呈逐年下降的趋势,这种发展情况严重威胁到人类健康发展。朱丹溪将痰饮作为致病因素,《丹溪心法·痰十三》认为“痰在膈间,使人癫狂或健忘”<sup>[69]</sup>,《神农本草经》认为远志、石菖蒲皆为草部上药,久服轻身,使人不忘,石菖蒲可“开心孔,补五脏,通九窍,明耳目,出音声”,远志“补不足,除邪气,利九窍,益智慧,耳目聪明”<sup>[1]</sup>,从中医的角度分析,远志石菖蒲有改善记忆的作用,因此探索其配伍改善记忆的机制,可更大程度的挖掘两种药物的潜在药用价值。

远志、石菖蒲从古至今都以配伍的方式治疗健忘等症状,而近年来围绕远志、石菖蒲改善学习记忆的化学物质、药理作用的研究也不少。表 1 所示,对远志改善记忆活性物质和药理机制的研究主要集中在远志皂苷及部分远志寡糖酯可能通过抗氧化,改善胆碱能系统,清除 A $\beta$ ,降低 Tau 蛋白过度磷酸化、改善细胞凋亡率、调节突触可塑性药理机制发挥改善记忆的作用;对石菖蒲改善记忆活性物质和药理机制的研究主要集中在其有效部位挥发油, $\beta$ -细辛醚可能通过抗氧化,改善胆碱能系统,清除 A $\beta$ ,改善细胞凋亡率、调节突触可塑性等药理机制发挥改善记忆的作用,这也可为阐明远志石菖蒲配伍的机理提供新的方向和思路。

相须是性能相同或类似的两种药物配伍使用,可以增强某一种或几种药理效应。远志石菖蒲在临床相须为用,能发挥出 1 + 1 > 2 的健脑益智作用,可从物质基础和药理机制两方面对其协同改善记忆的机理进行分析。

对远志、石菖蒲单药对药的化学成分进行比较,其化学成分发生了质和量的改变,这些变化发生在体外煎煮和体内代谢过程中。在煎煮过程中的变化机理推测有以下 2 点,①远志石菖蒲化学成分在不同温度下或不同的溶剂中发生了组合、分解、氧化、还原等化学反应,出现了新的物质或原有物质消失;②其中一种药物对另外一种药物产生了增溶助溶或抑制的作用,增加了该药物的有效成分溶出率,抑制

表 1 远志、石菖蒲单药和对药改善记忆的物质基础及其相应作用机制

Table 1 Substances corresponding mechanism improving memory of Polygalae Radix, Acori Tatarinowii Rhizoma and its complets medicines

药物	物质基础	作用机制
远志	远志水提取物	①
	远志皂苷	②③④⑤⑥
	远志寡糖酯	①
	远志皂苷元	④
	远志皂苷 XXXII	⑥
石菖蒲	石菖蒲水提取物	①⑥
	石菖蒲挥发油	①②⑥
	$\beta$ -细辛醚	③⑤⑥
	丁香酚	③
远志 + 石菖蒲	远志 + 石菖蒲水提取物	④⑥
	远志皂苷 + 挥发油	①
	远志皂苷 + $\beta$ -细辛醚	①②
	远志皂苷 + $\beta$ -细辛醚 + 丁香酚	⑤

注:①抗氧化、清除自由基,②调控胆碱能系统,③清除 A $\beta$ ,④降低 Tau 蛋白磷酸化,⑤改善细胞凋亡率,⑥调节突触可塑性。

了其他无效成分的溶出。根据中药血清药物化学对中药药效物质基础的研究理论<sup>[70]</sup>,推测远志、石菖蒲对药服用后在体内代谢产生协同增效作用的原因有以下 3 点,①两药在机体内酶系或肠道菌群的作用下产生的代谢转化产物产生了两味单药没有的药效;②两药合煎产生的新的化学物质成为血中的移行物质,比原始药物更易被机体吸收或能;③两药产生的新成分促进两种药物的原有化学成分在机体的吸收。

对远志、石菖蒲药对药理作用进行分析,两药配伍后可能通过抗氧化、改善胆碱能系统、降低 Tau 蛋白过度磷酸化、改善细胞凋亡率、调节突触可塑性药理机制发挥改善记忆作用,这些结果可能在于二药配伍后非线性的调控突触可塑性信号串话,即突触前的兴奋性、抑制性和调节性神经递质释放系统,突触后受体系统,细胞内的第二信使系统和多种蛋白激酶/磷酸酶、多种基因以及星形胶质细胞的神经递质转运系统呈网络式参与调节突触可塑性,而远志、石菖蒲作用于其中任意一个系统的受体,或参与调控某一通路都可产生两药单用所没有的效果。因此,从远志石菖蒲信号串话非线性调控记忆的角度展开研究,会是阐释该机制不错的方法之一。

[参考文献]

- [1] 沈连生. 神农本草经中药彩色图谱[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996; 2, 52.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015; 91, 156.
- [3] 刘根, 贺文彬, 赵子强, 等. 基于中医传承辅助平台对老年性痴呆防治方剂核心药物组合的筛选研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 223-228.
- [4] Kit Y C, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010; a systematic review and analysis[J]. Lancet, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.
- [5] 刘鹏, 赵玉芬, 李艳梅. Tau 蛋白介导阿尔兹海默病的机理及相关药物[J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(7): 906-913.
- [6] 陈树沙, 李新毅, 赵大鹏. 远志总皂苷增强鹅膏蕈氨酸诱导阿尔茨海默病大鼠的突触可塑性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 449-452.
- [7] 易东阳, 闫磊, 张慧, 等. 远志的化学成分及治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(11): 1049-1051.
- [8] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1606-1610.
- [9] 王博林, 宣玲, 戴世杰, 等.  $\beta$ -细辛醚对  $A\beta_{1-42}$  联合 2-VO 致 AD 大鼠的保护作用及机制初探[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4847-4854.
- [10] 杨雪鸥, 唐智勇, 黄雪梅, 等. 石菖蒲  $\beta$ -细辛醚研究进展[J]. 中药材, 2016, 39(3): 686-690.
- [11] 蒋辉, 徐运, 姜亚军. 远志皂苷元对 AD 模型小鼠学习记忆能力的影响及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1153-1155.
- [12] 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究. 第五卷[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 585-588.
- [13] XUE W, HU J F, YUAN Y H, et al. PolygalasaponinXXXII from Polygalae Radix improves hippocampal-dependent learning and memory[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, doi: 10.1038/aps.2009.112.
- [14] 刘大伟, 康利平, 马百平. 远志化学及药理作用研究进展[J]. 国际药学研究志, 2012, 39(1): 32-36, 44.
- [15] 王冉, 裴文慧, 方芳. 远志寡糖酯改善东莨菪碱诱导学习记忆获得障碍实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 10-13.
- [16] 黄志雄, 穆丽华, 赵海霞, 等. 远志寡糖酯化合物的神经保护作用及初步构效关系研究[J]. 解放军药理学报, 2012, 28(5): 377-380, 384.
- [17] 余冰颖, 刘明月, 周小江, 等. 远志寡糖酯 A 对 C6 细胞 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 456-457.
- [18] CHUANG J L, JING Z Y, SHI S Y, et al. Triterpenoid saponins and oligosaccharides from the roots of *Polygala tenuifolia* Willd [J]. Chin J Nat Med, 2011, 9(5): 321-328.
- [19] JIANG Y Y, DAI Y, BA Y Y, et al. Study on polygala's quality representation based on the characteristic atlas of active components[J]. J Beijing Univ Trad Chin Med, 2011, 34(8): 544-547.
- [20] 巴寅颖, 姜艳艳, 刘洋, 等. 基于远志山酮在记忆障碍模型大鼠体内药代动力学特性的远志及开心散药物属性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(8): 549-553.
- [21] 裘纪莹, 赵双枝, 赵玉忠, 等. 石菖蒲中高纯度  $\beta$ -细辛醚和  $\alpha$ -细辛醚的制备[J]. 食品工业科技, 2017, 38(7): 293-294, 310.
- [22] 李志强.  $\beta$ -细辛醚对 AD 大鼠学习记忆的影响及血管保护机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2010.
- [23] 聂慧. 石菖蒲活性成分对 APP/PS 转基因小鼠学习记忆及 Clusterin 神经保护途径的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [24] 刘秋弟, 吴原, 谭明会, 等.  $\alpha$ -细辛醚对 KA 致癫痫大鼠空间学习记忆功能的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(6): 496-498.
- [25] 杨立彬, 李树蕾, 黄艳智, 等. 石菖蒲及其有效成分  $\alpha$ -细辛醚对癫痫幼鼠运动行为和记忆功能的影响[J]. 中草药, 2005, 36(7): 80-83.
- [26] 郭俊和, 陈云波, 魏刚, 等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 144-147.
- [27] WANG Y, CHANG L, ZHAO X, et al. Gas chromatography-mass spectrometry analysis on compounds in volatile oils extracted from yuan zhi (radix polygalae) and shi chang pu (acorus tatarinowii) by supercritical CO<sub>2</sub> [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(3): 459-464.
- [28] 张文娟, 郑晓晖, 房敏峰, 等. 经典药对远志-石菖蒲配伍前后指标成分的变化分析[J]. 中国药业, 2009, 18(15): 6-7.
- [29] 房敏峰, 张文娟, 李云峰, 等. GC-MS 分析药对远志-石菖蒲中的脂溶性成分[J]. 中国药业, 2009, 18(23): 3-5.
- [30] 房敏峰, 王锐, 张文娟, 等. 气相色谱-质谱联用法分析药对远志-石菖蒲的挥发油[J]. 中成药, 2010, 32(2): 311-314.
- [31] 韩毅丽, 罗凤娟, 王颖莉. 石菖蒲脂溶性成分对远志

- 总皂苷含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3):67-68.
- [32] 房敏峰, 李云峰, 张文娟, 等. 石菖蒲对远志药代动力学的影 响[J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2010, 40(1):85-88.
- [33] 王丹, 张红英, 兰艳. 远志水提取物对小鼠学习记忆及血液学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5):188-191.
- [34] 赵大鹏, 李晓峰, 陈树沙, 等. 远志总皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆及海马 nAChR $\alpha$ 7 亚基的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(5):349-353.
- [35] 阮伯通, 井学超, 黎文西, 等. 远志对锰中毒小鼠海马区 CaMK II 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(3):357-361.
- [36] 王浩, 杜贯涛, 刘广军, 等. 血脑屏障 RAGE/LRP1 转运体及神经血管单元与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 神经药理学报, 2015, 5(2):38-45.
- [37] 倪杰, 房宇, 胡燕, 等. 细叶远志皂苷对阿尔茨海默病大鼠海马低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 水平的影响[J]. 解剖学报, 2016, 47(6):744-749.
- [38] 陈勤, 陈逸青, 叶海燕, 等. 远志皂苷通过 UPP 通路清除 AD 大鼠脑神经细胞代谢废物积聚的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3):327-332.
- [39] 徐柯乐, 陈勤, 刘伟, 等. 远志皂苷减轻  $\beta$ - $(1-40)$  诱导的 AD 大鼠脑神经元 tau 蛋白 Ser-(396) 位点的过度磷酸化[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(9):1605-1609.
- [40] 陈玉静, 黄小波, 陈文强, 等. 远志皂苷元对 PC12 细胞 tau 蛋白磷酸化和 O-GlcNAc 糖基化的影响[J]. 天津中医药, 2013, 30(1):40-42.
- [41] Kudo W, Lee H P, Smith M A, et al. Inhibition of Bax protects neuronal cells from oligomeric  $\beta$  neurotoxicity [J]. Cell Death Dis, 2012, doi: 10.1038/cddis.2012.43.
- [42] 叶海燕, 陈勤. 远志皂苷对  $\beta$ - $(1-40)$  诱导的 AD 大鼠学习记忆功能障碍的保护作用研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(22):2674-2678.
- [43] Peineau S, Rabiant K, Pierrefiche O, et al. Synaptic plasticity modulation by circulating peptides and meta plasticity: involvement in Alzheimer's diseases [J]. Pharmacol Res, 2018, doi. org/10.1016/j.phrs.2018.01.018.
- [44] Andrew C, Ilaria Z, Andreas K. Control of  $\beta$ AR-and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-dependent cAMP dynamics in hippocampal neuron [J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(2):35-67.
- [45] Kuboyama T, Hirotsu K, Arai T, et al. Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Front Pharmacol, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00805.
- [46] WEI P J, YAO L H, DAI D, et al. Tenuigenin enhances hippocampal Schaffer collateral-CA1 synaptic transmission through modulating intracellular calcium [J]. Phytomedicine, 2015, 22(9):807-812.
- [47] ZHOU H, XUE W, CHU S F, et al. Polygalasaponin XXXII, a triterpenoid saponin from Polygalae Radix, attenuates scopolamine-induced cognitive impairments in mice [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2016, 37(8):1045-1053.
- [48] 陈嘉, 顾丰华, 刘翔, 等. 石菖蒲水提取物 SIPI-SCPD 改善 D-半乳糖诱导的痴呆模型小鼠学习记忆的研究 [J]. 世界临床药物, 2013, 34(1):21-25, 40.
- [49] 周小杰, 戴世杰, 陈红淑, 等. 石菖蒲挥发油对东莨菪碱致大鼠学习记忆障碍的影响及作用机制研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(1):1-6.
- [50] 邓敏贞, 黄丽平, 方永奇. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 D-半乳糖联合氯化铝致阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织细胞凋亡的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(5):1018-1023.
- [51] 张春霞, 郭俊和, 陈云波, 等. 石菖蒲活性成分对双转基因小鼠 APP 及神经突触超微结构的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1):18-23.
- [52] 王晓丽, 董妙先, 徐天娇, 等.  $\beta$ -细辛醚对缺糖缺氧再灌注损伤原代大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(5):928-932.
- [53] 田素民, 马宇昕, 孙灵芝, 等. 石菖蒲不同药效部位改善阿尔茨海默病模型小鼠的认知功能 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(1):159-162, 167.
- [54] 马宇昕, 李国营, 刘靖, 等.  $\beta$ -细辛醚对阿尔茨海默病大鼠海马神经元突触可塑性的影响 [J]. 广东医学, 2017, 38(10):1489-1492.
- [55] YANG Q Q, XUE W Z, ZOU R X, et al.  $\beta$ -asarone rescues Pb-induced impairments of spatial memory and synaptogenesis in rats [J]. PLoS One, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0167401.
- [56] 吕景山. 施今墨对药 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012:268.
- [57] 李俊, 瞿融. 定志小丸衍化方的配伍规律研究 II [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(4):693-695.
- [58] 周亚琼, 张宇燕, 周惠芬. 远志、石菖蒲有效部位配伍对阿尔茨海默病模型大鼠的治疗作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3):473-475.
- [59] 董海影, 张昊, 帅智峰, 等.  $\beta$ -细辛醚 + 远志皂苷对 APP/PS1 双转基因小鼠 SOD、GSH-Px、CAT、MDA 和

- HO-1 表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(9):1551-1557.
- [60] 王俊苹, 柏青杨, 弓箭, 等. 远志皂苷 +  $\beta$ -细辛醚对阿尔茨海默病细胞模型 Akt/GSK-3 $\beta$  信号途径的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):838-842.
- [61] WANG Q, ZHANG Y L, LI Y H, et al. Thememory enhancement effect of KaiXinSan on cognitive deficit induced by simulated weightlessness in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 187(1):9-16.
- [62] YAN J J, LIU M, HU Y, et al. Effect and mechanism of dingzhixiaowan on scopolamine-induced learning-memory impairment in mice [J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(21):3293-3296.
- [63] CHANG W G, TENG J F. Combined application of tenuigenin and  $\beta$ -asarone improved the efficacy of memantine in treating moderate-to-severe Alzheimer's disease [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12(5):455-462.
- [64] 张智华, 王秀莲, 吕银娟, 等. 石菖蒲-远志药对不同组分对阿尔茨海默病模型大鼠海马 Tau 蛋白及其 Ser396 位点磷酸化的影响 [J]. 医药导报, 2016, 35(5):448-453.
- [65] 张智华, 王秀莲, 吴建红, 等. 石菖蒲-远志药对不同组分对 AD 模型大鼠学习记忆和海马突触蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7):120-124.
- [66] MIN Y P, Yeon S J, Jung H P, et al. PMC-12, a prescription of traditional korean medicine, improves amyloid-induced cognitive deficits through modulation of neuroinflammation [J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2015, doi:10.1155/2015/768049.
- [67] 杨丽, 邓扬鸥, 吴世星, 等. 石菖蒲远志有效成分组合抑制  $\beta$  淀粉样蛋白 25-35 神经毒性的钙相关机制 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10):3511-3515.
- [68] 梁迷, 林森相, 马捷, 等. 四逆散及生慧汤拆方对神经突触可塑性的作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(5):314-317, 329, 363.
- [69] 朱丹溪. 丹溪心法 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:70.
- [70] 王喜军. 中药血清药物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010:2.

[责任编辑 周冰冰]