

阿尔茨海默病 (AD) 是一种多因素相关的复杂性疾病。中药能够作用在 AD 复杂发病机制的多靶点和多途径, 尤其是部分补肾中药具有神经保护和神经营养/再生作用, 且对线粒体和突触具有明显的保护作用, 可望阻止或延缓痴呆的发生与进程。

——李林

中药治疗阿尔茨海默病的作用特点*

李林** 张兰

(神经变性病教育部重点实验室, 首都医科大学宣武医院药物研究室, 北京 100053)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种多因素相关的复杂性疾病, 目前临床治疗效果不佳。仅针对单靶点或单致病途径的药物不易取得好的疗效。另一个重要原因是干预时机太晚, 当诊断出痴呆时患者脑内已有大量神经元死亡。因此, 应当针对多靶点、多途径治疗, 同时将治疗时机提前到痴呆发生前, 才有可能在 AD 的药物干预领域实现新的突破。本文综述了作者近十多年来在中药治疗 AD 方面的研究工作, 包括中药新复方参乌胶囊、中药提取物何首乌二苯乙烯苷、山茱萸环烯醚萜苷、淫羊藿黄酮和淫羊藿苷对多种拟 AD 动物模型和细胞模型的影响及其作用机制。这些中药的特点是作用在 AD 复杂发病机制的多靶点和多途径, 尤其是具有神经保护和神经营养/再生作用, 且对线粒体和突触具有明显的保护作用, 可望用于 AD 的早期干预或轻度认知障碍期(MCI)的治疗, 从而阻止或延缓痴呆的发生与进程。

关键词 阿尔茨海默病, 治疗, 中药, 参乌胶囊, 何首乌二苯乙烯苷, 山茱萸环烯醚萜苷, 淫羊藿黄酮, 淫羊藿苷, 动物模型, 细胞模型

学科分类号 R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00230

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发生在老年及老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经退行性病变。AD 患者脑组织有 3 种显著的病理变化: β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积构成的老年斑(神经炎性斑), Tau 蛋白过度磷酸化为主要成分的神原纤维缠结以及脑内基底核胆碱能神经元受损为主的神经元大量丢失。AD 的病因尚不清楚, 发病机制非常复杂, 发病过程涉及的环节较多, 如基因变异^[1]、表观遗传学^[2-3]、内外环境因素^[3-4]、蛋白质异常修饰^[5-6]及在脑内的沉积^[7]、神经营养减少及可塑性改变^[8-9]、氧化应激^[10-11]、离子通道^[12]、金属离子代谢^[13]及能量代谢紊乱^[14]等, 导致突触丢失、胆碱能神经元变性死亡。AD 的危险因素有老化、糖尿病、脑供血不足等。总体来说, AD 尚缺乏疗效满意的治

疗药物。针对病因不清、多因素相关的复杂性疾病, 中医药多靶点、多环节治疗的特点可能比单靶点治疗具有优势。因此, 我们从 1995 年以来, 致力于中药治疗 AD 的研究和新药开发。本文就十多年来我们的研究结果进行综述。

* 国家自然科学基金项目(90709011, 30340090, 30472184, 30500664, 30701092, 30801526, 30973513), 北京市自然科学基金项目(7982006, 7032013, 7063079, 7072033, 7112061) 和北京市科技计划项目(951890600, 952601800, H01021013011, H020821390190, D0204003000031, D0206001043191)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-83198886, E-mail: linli97@hotmail.com

收稿日期: 2012-05-15, 接受日期: 2012-07-01

1 中药复方研究

我们从 1995 年开始, 通过大量文献检索和查阅古方, 从中医临床治疗老年期痴呆(包括 AD 和血管性痴呆等)或脑萎缩的 60 多个复方中选择使用频率较高的 6 类 33 味中药, 包括补肾益智类 7 味、健脾补气类 6 味、祛痰开窍类 5 味、活血化瘀类 5 味、清热解毒类 4 味、其他 6 味. 在此基础上, 结合中医理论和临床经验以及正交 t 值法动物实验筛选结果^[15], 拟定了治疗 AD 的新复方, 由制何首乌、淫羊藿、人参、石菖蒲、葛根、川芎 6 味中药组成, 开发代号为 962 胶囊. 中医理论认为老年性痴呆的病理机制为本虚标实, 本虚主要为肾虚、脾虚, 标实主要为痰浊、血瘀. 新复方 962 胶囊的功能为补肾健脾、豁痰化瘀, 符合中医理论. 我们按照国家新药的要求, 完成了该药的临床前药理学、毒理学研究, 于 2001 年获得国家药监局新药临床研究批件, 并正式命名为参乌胶囊. 目前已完成参乌胶囊治疗轻中度 AD、轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI)的 3 期临床试验.

在临床前药理学研究中, 我们根据 AD 复杂的发病机制, 采用了多种拟 AD 动物模型, 观察了参乌胶囊治疗 AD 的药理作用及其机制.

a. 对 APP 转基因小鼠模型的影响. $A\beta$ 学说为 AD 发病机制的核心学说之一. 应用淀粉样蛋白前体(amyloid protein precursor, APP)转基因小鼠模型可以了解药物是否能够干预 $A\beta$ 的形成, 作用在疾病的早期. 本试验采用 3 月龄 APPV717I 转基因小鼠, 发现该模型 4 月龄时开始出现学习记忆能力降低, 10 月龄时脑内已有 $A\beta$ 含量和淀粉样斑块增多, 早老素-1(presenilin-1, PS-1)表达增高, α -突触核蛋白(α -synuclein) mRNA 和蛋白质表达增多. 参乌胶囊灌胃给药 6 个月(从 4 月龄至 10 月龄)能够提高模型小鼠的学习记忆功能, 减少颞叶皮层淀粉样斑块, 减低海马区 and 大脑皮层 $A\beta$ 含量, 抑制 β -分泌酶和 PS-1(部分代表 γ -分泌酶)表达, 减低 α -synuclein 的 mRNA 表达和蛋白质表达^[16-18].

b. 对 $A\beta$ 海马注射大鼠模型的影响. $A\beta$ 寡聚体增多对神经元的毒性作用是 AD 发病的关键环节之一. 将 $A\beta$ 注射入大鼠海马, 可模拟 AD 脑内 $A\beta$ 形成以后的毒性作用过程, 尤其是炎症反应和氧化应激. 本试验结果显示, 聚集态 $A\beta_{25-35}$ 注射入大鼠海马, 引起海马区神经元损伤和丢失, 小胶

质细胞和星形胶质细胞激活, 前炎性细胞因子白介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 含量增多, 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性和一氧化氮(nitric oxide, NO)含量升高. 参乌胶囊灌胃 3 周能够减低模型大鼠海马区神经元损伤和丢失, 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 减少 IL- 1β 和 TNF- α 含量, 抑制 NOS 活性, 减少 NO 含量^[19].

c. 对胆碱能损伤拟 AD 大鼠模型的影响.

AD 病人脑内胆碱能神经元大量丢失, 胆碱乙酰基转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)/乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AchE)比值显著下降. 鹅膏蕈氨酸是一种谷氨酸受体激动剂, 通过与神经元胞体或树突上的 NMDA 受体结合导致神经元的毒性损伤和死亡. 本试验结果显示, 鹅膏蕈氨酸基底前脑注射模型大鼠学习记忆能力下降, 大脑皮层和海马 ChAT 活性降低, ChAT/AchE 比值降低. 参乌胶囊灌胃给药 1 个月能够改善模型大鼠学习记忆功能, 增高大脑皮层和海马 ChAT/AChE 比值^[20-21].

此外, 对东莨菪碱腹腔注射致记忆障碍大鼠模型, 参乌胶囊灌胃给药能够提高模型大鼠学习记忆能力, 提高大脑皮层和海马组织 ChAT 活性, 降低 AChE 活性, 增强 M-胆碱能受体结合力^[22].

d. 对线粒体功能障碍拟 AD 大鼠模型的影响.

AD 病人脑内线粒体细胞色素 c 氧化酶(呼吸链复合体 IV)减少. 本实验应用线粒体复合体 IV 抑制剂叠氮钠皮下微泵恒速灌注 1 个月建立拟 AD 大鼠模型, 发现模型大鼠学习记忆能力降低, 海马和大脑皮层 ChAT 活性下降, M-胆碱能受体结合力降低, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体 TrkB 含量减少. 同时, 模型组大鼠还一定程度地增高海马和大脑皮层 APP、 $A\beta$ 、 β -分泌酶、PS-1、磷酸化 Tau 蛋白、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 表达, 减低蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)含量^[23-26]. 提示线粒体功能障碍可能是 AD 的早期始动因素, 可引起 AD 多条途径的变化. 参乌胶囊灌胃给药 1 个月能够改善模型大鼠的学习记忆功能, 增高海马和大脑皮层 ChAT 活性, 提高 M-胆碱能受体结合力, 增高 BDNF 及其受体 TrkB 含量; 同时, 参乌胶囊还一定程度地抑制模型大鼠海马和大脑皮层 APP、 $A\beta$ 、 β -分泌酶、PS-1、磷

酸化 Tau 蛋白的表达, 增高 PP2A 含量。

e. 对自然衰老大鼠的影响。

老化是 AD 的最大危险因素。自然衰老大鼠脑内多种改变与 AD 的病理变化类似, 能够模拟 AD 的慢性神经退行性病变的特点。本试验中, 1、3、6、12、18、24 月龄大鼠的学习记忆能力、海马区突触素(synaptophysin, SYP)、ChAT、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及其受体 TrkA 表达随增龄变化, 其中 6 月龄至 12 月龄(青壮年期)的各项指标最好, 而 1 月龄(幼年期)和 24 月龄(老年期)大鼠的各项指标最差。与 6 月龄大鼠相比, 24 月龄大鼠神经元存活信号通路中胰岛素受体底物-1(IRS-1)、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)、70 ku 的 S6 核糖体蛋白激酶(p70S6K)表达降低, 星形胶质细胞增生^[27-28]。参乌胶囊灌胃给药 3 个月(21 月龄至 24 月龄)能够改善老年大鼠学习记忆能力, 增高海马区突触素、ChAT(胆碱能神经元的标志酶)、NGF 及其受体 TrkA 的表达, 增强神经元存活信号通路中重要因子 IRS-1、PI3K、Akt、p-P70S6K 和 p-CREB 表达, 并且抑制胶质细胞增生^[29-33]。

本试验同时还观察了药物对老年大鼠脊髓的影响, 发现参乌胶囊灌胃给药 3 个月(21 月龄至 24 月龄)能够增高老年大鼠脊髓腰节段神经营养因子 NGF、BDNF 和 GDNF 含量, 上调神经元存活信号转导通路中 p-CREB 表达, 同时能够减低 Bax 表达, 增强 Bcl-2 表达^[34-37]。

f. 对 D-半乳糖注射致脑老化小鼠模型的影响。氧化应激在 AD 的发病机制中起着重要作用。本试验应用 D-半乳糖皮下注射小鼠模型, 模型组脑内过氧化脂质含量升高, 学习记忆功能下降。参乌胶囊灌胃给药 2 个月能够改善模型小鼠的学习记忆功能, 减少脑组织过氧化脂质含量^[38]。

g. 对慢性脑缺血致痴呆大鼠模型的影响。近年的研究发现, 脑缺血、脑梗死等血管因素与 AD 的发病有密切关系, 因此认为脑供血不足也是促进 AD 发展的重要因素之一。本试验中, 应用双侧颈总动脉永久性结扎 2 个月造成大鼠慢性脑灌注不足, 模型大鼠出现学习记忆功能降低, 海马区神经元数量减少, 星形胶质细胞数量增多, 神经营养因子 3(NT-3)表达降低^[39-40]。参乌胶囊灌胃给药 2 个月能够改善模型大鼠空间及被动回避学习记忆功能, 减少海马区神经元损伤和丢失, 抑制星形胶质细胞增生, 增强 NT-3 表达^[41]。

h. 对糖尿病复合脑缺血致痴呆大鼠模型的影

响。糖尿病是 AD 的危险因素之一, 而且糖尿病患者多合并有血管性病变。本实验应用链脲佐菌素腹腔注射制备糖尿病模型, 再应用双侧颈总动脉夹闭致全脑缺血再灌注, 制备糖尿病复合脑缺血大鼠模型。参乌胶囊灌胃给药 1 个月能够改善复合模型大鼠学习记忆能力, 增高海马脑片长时程增强效应(表明突触可塑性增强), 增高海马区神经营养因子 NT-3 及其受体 TrkC 表达, 增强神经元存活信号通路因子 Akt 表达, 上调 Bcl-2 表达, 下调 Bax 和 caspase-3 表达, 减少神经元损伤和丢失^[42-44]。

i. 应用前景。参乌胶囊能够改善多种拟 AD 动物模型的学习记忆功能, 在 AD 复杂发病机制的多个途径具有良好的药效学作用, 尤其具有神经保护、神经营养作用, 可能阻止或延缓神经元的变性和死亡。目前已经完成治疗轻中度 AD、MCI 的 3 期临床试验, 有良好的应用前景。此外, 由于参乌胶囊对慢性脑缺血致痴呆大鼠模型也有明显疗效, 因此还可能用于治疗血管性痴呆。

2 单味中药提取物的研究

2.1 何首乌二苯乙烯苷

为了了解参乌胶囊发挥药效作用的物质基础, 我们应用参乌胶囊所含 6 味中药的 9 个主要标志成分, 在体外试验和多种细胞模型中比较了它们的作用, 初步明确了这些成分在 AD 发病机制不同靶点发挥的作用。同时还发现何首乌二苯乙烯苷的作用靶点最多, 因此选择该药进行了新药的二次开发。我们按照国家对新药的要求, 完成了何首乌二苯乙烯苷(泰思胶囊)的临床前药理学、毒理学研究, 于 2007 年获得国家药监局新药临床研究批件, 目前正在进行治疗轻中度 AD 的 2 期临床研究。

在临床前药效学研究中, 我们根据 AD 复杂的发病机制, 采用与参乌胶囊研究相似的多种拟 AD 动物模型和实验方法, 观察了何首乌二苯乙烯苷(2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside, TSG)治疗 AD 的药理作用及其机制。

a. 对 APP 转基因小鼠模型的影响。4 月龄 APPV717I 转基因小鼠, 给予 TSG 灌胃至 10 月龄, 发现 TSG 能增高模型小鼠 Morris 水迷宫试验学习记忆能力, 降低海马区神经元 APP 表达, 减少脑颞叶皮层淀粉样斑块的数目和面积, 减少皮层和海马 A β 含量, 抑制 PS-1 表达, 抑制 α -synuclein mRNA 和蛋白质表达, 增高磷酸化 ERK1/2 表达。对 10 月龄已出现淀粉样斑块的 APP 转基因小鼠灌

服 TSG 6 个月后, 也可明显改善 16 月龄转基因小鼠的学习记忆能力^[18, 45-48]。在体外试验中, TSG 能明显抑制 β -分泌酶活性。

b. 对 $A\beta$ 脑室注射小鼠模型的影响。

TSG 灌胃给药 14 天, 能提高 $A\beta_{1-40}$ 脑室注射模型小鼠学习记忆能力, 改善海马区神经元线粒体和毛细血管超微结构的病理改变, 降低大脑皮层和海马区炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 含量, 抑制环氧酶 -2 表达, 降低过氧化脂质含量和单胺氧化酶 B 活性, 提高总抗氧化能力, 增高 ChAT 活性^[49-51]。

在体外试验中, TSG 能够减轻 $A\beta_{1-40}$ 诱导 THP-1 单核细胞产生炎症反应后的上清液对 SK-N-SH 神经细胞的损伤^[52]。

c. 对基底前脑胆碱能神经元损毁大鼠模型的影响。应用鹅膏蕈氨酸基底前脑注射致胆碱能神经元损毁大鼠模型, 发现 TSG 灌胃 1 个月能显著提高模型大鼠水迷宫试验和避暗试验学习记忆功能, 增强大脑皮层和海马 ChAT 活力, 提高 M-胆碱能受体结合力^[53-54]。

d. 对线粒体功能障碍拟 AD 大鼠模型和细胞模型的影响。

大鼠皮下微泵恒速灌注线粒体复合体 IV 抑制剂叠氮钠 28 天造模。TSG 灌胃给药能够提高叠氮钠模型大鼠脑内线粒体细胞色素 c 氧化酶活性, 对线粒体具有直接保护作用; 促进脑内 NGF、BDNF 及其受体 TrkB 的表达; 降低脑内胆碱酯酶活力; 抑制海马区 β -分泌酶、PS-1 的表达, 减少 APP 和 $A\beta$ 在脑内的过度表达; 抑制海马区 GSK-3 β 表达, 减低 Tau 蛋白过度磷酸化。表明 TSG 对线粒体具有保护作用, 能在疾病早期环节对疾病进行干预。

在体外试验中, 应用叠氮钠与 SH-SY5Y 神经细胞孵育, 导致模型细胞出现线粒体膜电位下降、细胞内 ATP 含量降低、活性氧增多、细胞凋亡增加等一系列变化。TSG 与模型细胞孵育, 通过提高线粒体膜电位、增加胞内 ATP 含量、抑制活性氧产生、降低促凋亡蛋白表达、提高抗凋亡蛋白表达, 从而保护细胞免于凋亡。提示 TSG 具有直接的线粒体保护作用^[55]。

e. 对自然衰老大鼠的影响。衰老大鼠灌胃给予 TSG 3 个月(21 月龄至 24 月龄), 明显提高学习记忆能力; 增高海马突触素表达, 保护突触超微结构, 增高突触数量; 减轻胆碱能神经元的丢失和死亡; 增加 NGF 及其受体 TrkA 的表达; 增强神经

元信号转导通路中重要因子 IRS-1、PI3K、p70S6K 和 p-CREB 的表达^[33, 56-57]。

f. 对自然衰老小鼠脑内突触的影响。TSG 灌胃给药 3 个月(17 月龄至 20 月龄)能改善老年小鼠的学习记忆功能和运动功能; 保护海马 CA1 区突触超微结构, 增大纹状体突触后致密物质带, 使海马、纹状体的突触连接区域个数增加, 并使线粒体超微结构维持正常; 增强海马、纹状体的 CaMK II 磷酸化活性, 增强突触素和突触后致密物质 95 (PSD-95)表达, 提高突触蛋白 I (synapsin I)磷酸化活性, 从而有效提高突触可塑性; 能够抑制海马、皮层及纹状体组织的 α -突触核蛋白 (α -synuclein)表达和聚集。

g. 对 D-半乳糖致自由基增高脑老化小鼠模型的影响。TSG 灌胃 2 个月能够改善 D-半乳糖模型小鼠学习记忆功能, 减少大脑皮层和海马过氧化脂质含量, 增强总抗氧化能力, 增加谷胱甘肽含量, 提高超氧化物歧化酶(SOD)活性, 增加 NGF 及其受体 TrkA 表达; 基因表达谱芯片结果显示, TSG 能增强多种能量代谢酶的 mRNA 表达, 减低炎症反应相关因子的 mRNA 表达^[58-61]。

h. 对高胆固醇血症致 $A\beta$ 增高大鼠模型的影响。近年来的研究表明, 胆固醇与 $A\beta$ 相互作用, 在 AD 的发病机制中起着重要作用。本实验以高胆固醇饲料喂养大鼠 2 个月, 建立高胆固醇血症模型, 该模型也出现海马区 $A\beta$ 含量增高。TSG 灌胃 2 个月, 能够提高模型大鼠学习记忆功能, 减少海马区 $A\beta$ 含量, 降低血清胆固醇和低密度脂蛋白含量, 降低红细胞聚集率和全血黏度^[62-63]。

i. 对慢性脑缺血致痴呆模型大鼠的影响。TSG 灌胃 10 周能改善双侧颈总动脉永久结扎致慢性脑缺血模型大鼠的学习记忆功能, 减轻海马和大脑皮层神经元损伤和丢失, 提高谷胱甘肽过氧化物酶活性, 减少过氧化脂质含量, 抑制 $A\beta$ 表达和沉积, 增强蛋白磷酸酶 PP2A 和微管相关蛋白 2(MAP-2)的表达^[64-65]。

j. 对急性脑缺血动物模型的影响。对双侧颈总动脉夹闭致急性全脑缺血小鼠模型, TSG 灌胃给药能降低脑组织含水量, 减少过氧化脂质含量, 提高 SOD 活性, 抑制神经细胞内钙离子超载^[66]。对双侧颈总动脉夹闭致急性全脑缺血沙土鼠模型, TSG 能减低前脑组织 NMDA 受体结合力^[67]。对三氯化铁致大脑中动脉阻断致急性脑缺血大鼠模型, TSG 能减小脑梗死范围, 改善神经症状评分^[68]。

k. 对神经细胞损伤模型的影响. 对 A β 、H₂O₂、谷氨酸、缺氧致神经细胞损伤 4 种细胞模型, TSG 能够提高细胞存活率, 减低乳酸脱氢酶从细胞内漏出, 抑制谷氨酸诱导的细胞内钙离子超载^[69-72].

l. 对 α -synuclein 基因转染细胞的影响. TSG 与野生型 α -synuclein 基因转染 PC12 细胞孵育, 能够减少模型细胞 α -synuclein mRNA 表达, 抑制 α -synuclein 蛋白表达和聚集, 增高泛素-蛋白酶体系统的 Parkin、UCH-L1 蛋白表达. 提示 TSG 可能通过减少生成和增强降解两个机制抑制 α -synuclein 过表达和聚集^[73].

m. 对 MPP⁺ 致神经细胞损伤模型、MPP⁺ 损伤复合 α -synuclein 基因转染细胞模型的影响.

1- 甲基-4- 苯基吡啶离子(MPP⁺)是线粒体复合体 I 抑制剂 MPTP 在体内的活性形式, 可制备帕金森病细胞模型. 本试验中, MPP⁺ 分别与空载体转染 SH-SY5Y 细胞(正常细胞)和突变型 A53T α -synuclein 基因转染 SH-SY5Y 细胞孵育, 均导致线粒体损伤, 线粒体膜电位下降, 活性氧自由基增高, Bax/Bcl-2 表达比值升高, caspase-3 激活, 启动线粒体凋亡程序, 最终导致细胞凋亡. 过表达突变型 A53T α -synuclein 基因使 SH-SY5Y 细胞对 MPP⁺ 造成的损伤更敏感. TSG 能明显增高上述 2 种模型细胞的存活率, 保护线粒体功能, 增高线粒体膜电位, 减低活性氧自由基水平, 降低 Bax/Bcl-2 表达比值, 抑制 caspase-3 激活, 抵抗 MPP⁺ 诱导的细胞凋亡^[74].

同时, 在复合模型中, MPP⁺ 促进 α -synuclein 及其相关作用蛋白 synphilin-1 表达增多, α -synuclein 形成大量寡聚体, 对神经细胞进一步造成损伤. TSG 对复合模型细胞的 α -synuclein 过表达和聚集有明显的抑制作用, 可减低 synphilin-1 表达, 并提高 PSD-95 的表达, 从而保护突触功能.

n. 应用前景. TSG 能够改善多种拟 AD 动物模型的学习记忆功能, 在 AD 复杂发病机制的多个途径具有良好的药效学作用, 尤其具有神经保护、神经营养作用, 可能阻止或延缓神经元的变性和死亡. 目前正在进行治疗轻中度 AD 的 2 期临床试验. 由于 TSG 对慢性脑缺血致痴呆大鼠模型、急性脑缺血动物模型也有明显疗效, 因此还可能用于治疗血管性痴呆. 此外, TSG 在体外试验和体内试验中均具有抑制 α -synuclein 过表达和聚集的作用, 而且在衰老小鼠中证明 TSG 能够改善学习记

忆功能和运动功能, 可作用在海马、皮层和纹状体多个脑区, 因此, 除了治疗 AD 以外, TSG 还具有治疗帕金森病痴呆、路易体痴呆的前景.

2.2 淫羊藿黄酮、淫羊藿苷

我们在参茸胶囊药效作用的物质基础研究中发现, 淫羊藿黄酮在体外试验中能明显抑制 β -分泌酶活性, 减少 APP 基因转染细胞 A β 生成和分泌, 因此继续研究了淫羊藿黄酮(Epimedium flavanoids, EF)、淫羊藿苷(Icarrin, ICA)在体内试验中对动物模型的影响. ICA 为 EF 的主要有效成分.

a. 对 APP 转基因小鼠模型的影响. 4 月龄 APPV717I 转基因小鼠, 分别灌胃给予 EF 和 ICA 至 10 月龄, 发现 EF 和 ICA 能增高模型小鼠学习记忆能力, 减低海马和大脑皮层 A β 含量和淀粉样斑块数量, 抑制 APP、 β -分泌酶和 α -synuclein 表达, 增高泛素-蛋白酶体系统的 Parkin 和 UCH-L1 表达, 增高热休克蛋白 70(HSP 70)含量, 改善海马和皮层突触超微结构的损伤, 增高突触素(SYP)和 PSD-95 表达^[75-76].

在体外试验中, EF 对 β -分泌酶活性有明显抑制作用^[77]. EF 与 APP695 基因转染 SH-SY5Y 神经细胞孵育后, 能够减少模型细胞 A β 生成和分泌^[77].

b. 对 A β 脑室注射小鼠模型的影响. EF 灌胃给药 14 天能够提高侧脑室注射 A β ₁₋₄₀ 模型小鼠的学习记忆能力, 抑制海马小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 减少炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 含量, 抑制环加氧酶-2 表达, 抑制 Bax 蛋白表达, 增高大脑皮层 GSH 含量和 SOD 活性^[78-79].

c. 对线粒体功能障碍拟 AD 大鼠模型的影响. 大鼠皮下微泵恒速灌注线粒体复合体 IV 抑制剂叠氮钠 28 天造模. ICA 灌胃给药能够提高叠氮钠模型大鼠脑内线粒体细胞色素 c 氧化酶活性, 对线粒体具有直接保护作用, 促进脑内神经营养因子 NGF、BDNF 及其受体 TrkB 的表达, 降低海马区 β -分泌酶、PS-1 的表达, 减少 APP 和 A β 在脑内的过度表达, 抑制海马区 Tau 蛋白过度磷酸化. 表明 ICA 对线粒体具有保护作用, 能在疾病早期环节对疾病进行干预.

d. 对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠模型的影响. 使用豚鼠脊髓和大脑灰质匀浆液, 与完全弗氏佐剂乳化后于尾根部皮下免疫雌性 Lewis 大鼠制作 EAE 模型. EF 灌胃给药 3 周能够延迟模型大鼠神经功能损伤的发病进程, 缓解其发病症状, 减轻脊髓腰膨大和脑实质炎性浸润和髓鞘脱失的病

理变化, 保护神经元、少突胶质细胞的正常结构, 抑制星形胶质细胞的活化, 减少脑和脊髓中炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 含量, 降低 NOS 活性, 减少 NO 含量, 增高 SOD 活性, 减少过氧化脂质含量; 增加神经生长因子含量^[80-81].

e. 对原代培养神经干细胞的影响. 从新生 1 天大鼠海马中分离神经干细胞进行培养, 在无生长因子 EGF 和 bFGF 的条件下, EF 和 ICA 能促进神经干细胞增殖; 在无胎牛血清的条件下, EF 和 ICA 能促进神经干细胞向神经元分化^[82].

f. 对 α -synuclein 基因转染细胞的影响. ICA 与野生型 α -synuclein 基因转染 PC12 细胞孵育, 能够减少模型细胞 α -synuclein mRNA 表达, 抑制 α -synuclein 蛋白表达和聚集, 增高泛素-蛋白酶体系统的 Parkin、UCH-L1 蛋白表达. 提示 ICA 可能通过减少生成和增强降解两个机制抑制 α -synuclein 过表达和聚集^[83].

g. 应用前景. EF 和 ICA 能够抑制 β -分泌酶活性, 减少 A β 含量, 抗炎、抗氧化应激, 同时能够促进神经干细胞增殖和向神经元分化, 这些特点使得 EF 和 ICA 可能具有治疗 AD 的应用前景. 此外, EF 和 ICA 对 EAE 大鼠模型有较好的疗效, 可能用于治疗脱髓鞘疾病(如多发性硬化), 该药特点为具有抗炎、促神经营养/再生的双重作用, 使之可能促进髓鞘再生和修复.

3 中药筛选研究

除了对中药复方及其物质基础进行研究以外, 从 1998 年开始, 我们研究的另一条思路是应用细胞模型对多种单味中药进行筛选, 以期发现最为有效的中药及其成分. 首先根据 AD 的发病机制特点, 从 Tau 蛋白磷酸化的角度应用了蛋白磷酸酶 PP2A 抑制剂冈田酸(Okadaic acid, OA)致细胞损伤模型^[84], 从 A β ₂₅₋₃₅ 引起氧化应激的角度应用了过氧化氢(H₂O₂)致细胞损伤模型, 从早期干预的角度建立了线粒体呼吸链复合体 IV 抑制剂叠氮钠(NaN₃)致细胞损伤模型^[85-88].

应用这 3 种细胞模型对我们从文献检索和古方查阅中选出的中医治疗老年期痴呆或脑萎缩最常用的 6 类 33 味中药进行筛选. 结果显示, 在这 33 味中药中, 只有山茱萸对 3 种细胞模型均有良好的拮抗作用, 并可促进正常神经细胞轴突伸长和提高线粒体活性^[89-90]. 进一步体内研究发现, 山茱萸灌胃给药对 D-半乳糖致痴呆小鼠模型、光化学诱导的

脑梗塞大鼠模型有改善作用, 表明体内给药有效. 从治疗 AD 需要多靶点药物的主导思想出发, 同时山茱萸为补肾中药, 从中医“肾生髓, 脑为髓海”和“补肾填髓”的理论出发, 我们选择对山茱萸继续进行研究.

从药效学导向进行植物化学的思路出发, 并且为了提高效率, 我们应用了高速逆流层析的新方法, 将分离出的各峰收集起来, 应用上述 3 种细胞模型(OA、H₂O₂、NaN₃ 致细胞损伤模型)进行筛选. 通过两轮分离和筛选, 选出了对 3 种细胞模型均有效的成分: 5-羟甲基糠醛和环烯醚萜苷. 我们对其继续进行了药理学研究.

3.1 5-羟甲基糠醛

3.1.1 体外试验.

a. 5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethyl-2-furfural, 5-HMF)与神经细胞孵育, 能够拮抗 PP2A 抑制剂 OA 诱导的微管和微丝损伤, 保护细胞骨架结构^[91].

b. 5-HMF 能够拮抗线粒体复合体 IV 抑制剂叠氮钠引起的神经细胞线粒体膜电位降低、A β 含量增高、微管和微丝损伤^[92].

c. 对于转 AD 患者线粒体 DNA 融合细胞, 5-HMF 能够增高线粒体膜电位, 减少活性氧的产生, 抑制细胞内钙离子超载, 并拮抗由叠氮钠、H₂O₂ 诱导的转 AD 患者线粒体融合细胞存活率降低^[93-94].

3.1.2 体内试验.

a. 皮下注射 5-HMF 6 周能够改善线粒体复合体 II/III 抑制剂 3-硝基丙酸(3-NPA)大鼠模型的学习记忆能力^[95].

b. 对双侧颈总动脉反复夹闭再通致脑缺血再灌小鼠模型, 5-HMF 灌胃给药 14 天能够改善模型小鼠的学习记忆能力, 降低脑组织过氧化脂类含量, 增高 SOD 活性, 提高 GSH 含量和 GSH 过氧化物酶活性, 抑制脑片海马区神经细胞胞浆内钙离子超载^[96].

c. 对双侧颈总动脉结扎致急性脑缺血小鼠模型, 缺血前 30 min 或缺血后 5 min 腹腔注射 5-HMF 均能延长小鼠的存活时间, 双侧颈总动脉夹闭后 25 min(再灌前 5 min)给药能降低脑内过氧化脂质含量, 增高 SOD 活性^[97].

3.2 山茱萸环烯醚萜苷

我们按照国家新药研制的要求, 进行了山茱萸环烯醚萜苷(cornel iridoid glycoside, CIG)临床前药理学、药理学和毒理学研究. 药理学研究发现, CIG

对多种细胞模型和动物模型具有良好的药效作用。

3.2.1 体外试验.

a. 对蛋白磷酸酶 PP2A 抑制剂 OA 细胞模型, CIG 能够抑制模型细胞的 Tau 蛋白过度磷酸化和神经丝过度磷酸化, 保护细胞骨架结构, 增高 Bcl-2 表达, 抑制 Bax 和 caspase-3 表达, 减低细胞凋亡率^[98-99].

b. CIG 能够减轻 $A\beta_{1-40}$ 诱导 THP-1 单核细胞产生炎症反应后的上清液对 SK-N-SH 神经细胞的损伤.

c. 对缺糖 / 缺氧细胞模型, CIG 可保护细胞膜的完整性, 降低细胞内钙离子浓度, 减少凋亡细胞数量.

d. 对原代培养神经干细胞的影响. 从新生 1 天大鼠海马中分离神经干细胞进行培养, 在无生长因子 EGF 和 bFGF 的条件下, CIG 有促进神经干细胞存活和增殖的作用. 在无胎牛血清的条件下, CIG 有促进神经干细胞向神经元分化的作用.

3.2.2 体内试验.

a. 对穹隆 - 海马伞切断拟 AD 大鼠模型的影响.

穹隆 - 海马伞切断损伤基底前脑内侧隔核和斜角带核胆碱能神经纤维至海马和大脑皮质的投射, 导致海马和基底前脑胆碱能神经元大量丢失, 模拟 AD 的病理变化. 本试验中, CIG 灌胃给药 28 天能够明显改善穹隆 - 海马伞切断模型大鼠的学习记忆能力, 增加大脑皮层、海马区存活神经元数量和突触素表达, 增强神经营养因子 NGF 及其受体 TrkA、BDNF 及其受体 TrkB 的表达, 增高神经生长相关蛋白 GAP-43 含量, 减少轴突生长抑制因子 Nogo A 和硫酸软骨素蛋白多糖(CSPG)含量, 增强 Bcl-2 表达, 抑制 Bax 和细胞色素 c 表达^[100-102]. 表明 CIG 具有促进神经营养、改善神经再生微环境的作用.

在最近的试验中, 将培养的神经干细胞移植入穹隆 - 海马伞切断模型大鼠基底前脑, CIG 灌胃给药能够促进外源性神经干细胞的存活、向神经元和星形胶质细胞分化, 并使基底前脑的胆碱能神经元增多.

b. 对全脑缺血沙土鼠模型的影响. 夹闭双侧颈总动脉造成全脑缺血沙土鼠模型. 术后 7 天检测, CIG 灌胃给药能增加海马区 Bcl-2 表达, 降低 Bax 和 caspase-3 表达, 减少神经元凋亡. 术后 28 天检测, CIG 能改善模型鼠学习记忆功能, 增多海马区

神经元数量, 增强神经营养因子 BDNF、bFGF、VEGF、信号转导效应分子 PI3K 和 Akt 表达^[103-104].

c. 对脑缺血大鼠脑内神经发生和血管新生的影响. 用线栓法制作大脑中动脉阻塞致脑缺血大鼠模型, 术后 3 h 开始灌胃给予 CIG, 分别于术后 7、14、28 天进行各项检测. 结果发现: CIG 能够改善模型大鼠的神经损伤症状; 与模型大鼠相比, CIG 能够增加脑室下层(SVZ)内源性增殖细胞数量, 增高大脑皮层和纹状体神经前体细胞数量; 促进神经前体细胞向神经元分化, 减少向星形胶质细胞分化; 增加梗死灶周围新生血管数量; 增强大脑皮层血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 Flt-1 的 mRNA 和蛋白质表达, 增高 BDNF 及其受体 TrkB 表达^[105-107].

d. 对脑梗死大鼠模型的影响. 采用线栓法致大脑中动脉阻塞(MCAO)制作局灶性脑缺血大鼠模型. CIG 灌胃给药 7 天后造模, 缺血 2 h, 再灌 24 h. 结果显示: CIG 能够减轻模型大鼠的神经损伤症状, 减少脑梗死体积, 增加梗死区神经细胞存活数量, 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 减少大脑皮层炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 含量; 减少梗死区神经细胞凋亡数量, 增强 Bcl-2 表达, 抑制 Bax、caspase-3 和细胞色素 c 表达^[108-109]. 在最近的试验中, 大鼠 MCAO 缺血 90 min 后再灌注, 在缺血 6 h 后灌胃给予 CIG, 应用磁共振技术动态观察脑缺血后 2 天、7 天、14 天、28 天梗死灶的变化. 影像学结果显示, CIG 能够显著减小模型大鼠的脑梗死灶体积. 术后 28 天行 TTC 染色也见 CIG 给药组大鼠的脑梗死体积比模型组明显缩小, 与影像学一致. 术后 28 天统计, CIG 组大鼠的死亡率(37.5%)明显低于模型组(65.0%).

e. 对创伤性脑损伤模型大鼠的影响. 用自由落体打击(Feeney 法)造成大鼠创伤性脑损伤模型, 造模后开始行为学检测, 分别于伤后 24 h 和 72 h 取脑. 结果显示 CIG 能够改善模型大鼠的行为学评分, 减少大脑皮层损伤区周围神经细胞死亡, 降低 TNF- α 和 IL-1 β 表达, 增高 Bcl-2/Bax 比值, 减低 caspase-3 含量, 减少脑内和血清 s100 β 含量^[110].

f. 对脊髓损伤大鼠模型的影响. 在最近的试验中, 大鼠行完全性压迫性脊髓损伤术造模, CIG 灌胃给药 1 个月能够改善模型大鼠的运动行为能力, 维持受损脊髓节段灰白质相对比例, 保护受损脊髓解剖结构完整性及残余神经元数量, 保证更多有生理功能的神经纤维通过脊髓受损节段, 促进神经纤维新生并保护新生纤维的生长, 能够干预

Nogo-A 启动的髓鞘再生抑制过程, 抑制 p75NTR 和 ROCK II 的表达, 为轴突及神经纤维再生提供更合适的微环境。

g. 应用前景. CIG 能够抑制 Tau 蛋白过度磷酸化, 促进神经干细胞增殖和向神经元分化, 对多种细胞模型和动物模型均有明显疗效, 表明 CIG 可作用于多种疾病的复杂发病机制的多靶点、多途径, 尤其是具有神经保护和神经营养 / 再生的双重作用, 提示 CIG 可能用于治疗 AD、缺血性脑损伤、创伤性脑损伤和脊髓损伤等多种疾病, 具有良好的应用前景。

4 中医药理论的现代生物学基础

中医学认为“肾生髓, 脑为髓海”, “肾”与脑功能存在密切的联系. 肾虚证是导致“髓海不足”的重要原因, 通过“补肾填髓”可以防治衰老引起的记忆力下降, 起到“益髓”作用. 在该理论指导下, 中医临床应用补肾中药防治痴呆和提高记忆力已有数千年的历史. 然而, 这一理论的现代生物学基础尚未有系统的论述, “补肾”与“益髓”之间的现代生物学关系尚不清楚。

基于我们近十多年来应用中药防治 AD 的研究结果, 从实验研究角度证实补肾中药(何首乌、山茱萸、淫羊藿)在治疗 AD 中处于非常重要的地位, 这与中医治疗 AD 的主要治则“补肾填髓”不谋而合。

经过总结和凝练, 我们于 2006 年提出新的观点: 中医所指的“髓”, 其现代生物学基础是脑内神经元和神经营养因子等活性物质; 脑内神经营养因子减少、神经元大量萎缩和丢失而造成“髓海不足”, 可引起认知功能下降, 进而可发生痴呆; 中药“补肾填髓”与脑相关的现代生物学基础包括促进神经元能量代谢和利用, 激活内源性神经营养因子等活性物质生成增多, 同时抑制神经毒素的生成, 从而减少神经元死亡, 促进神经元存活与再生. 这可以说是“治本”. 中药参乌胶囊、何首乌二苯乙烯苷、山茱萸环烯醚萜苷、淫羊藿苷等可以起到这种作用, 体现出明显的特点和优势^[11]。

在补肾中药具有神经保护和神经营养 / 再生作用新认识的指导下, 我们将补肾中药(山茱萸环烯醚萜苷、淫羊藿苷)的研究从治疗 AD 延伸到治疗缺血性脑损伤、创伤性脑损伤、脊髓损伤和脱髓鞘病, 在实验研究中取得了可喜的进展。

5 小 结

阿尔茨海默病(AD)是一种多因素相关的复杂性疾病. 近年来, 研发的一些 AD 治疗药物在临床试验中不成功, 重要原因是药物仅针对单靶点或单致病途径, 因此目前国际上许多学者提出, 应当转换思路, 应用多靶点、多途径的治疗策略来研发治疗 AD 的药物. 在这方面我国的中药具有优势. 我们的研究表明, 中药复方和单味中药提取物都可作用在 AD 复杂发病机制的多靶点和多途径, 尤其是部分补肾中药(如何首乌二苯乙烯苷、山茱萸环烯醚萜苷、淫羊藿苷)具有神经保护和神经营养 / 再生作用, 对于治疗 AD 具有明显的特点和优势。

目前临床上 AD 治疗效果不佳, 重要原因之一是干预时机太晚, 在诊断出痴呆时已有大量神经元死亡. 因此目前国际上一些学者提出, 应当把干预提前到痴呆发生之前, 即 MCI 阶段. 近年的研究认为, 线粒体功能障碍和突触丢失发生在神经元死亡之前, 突触丢失与认知功能障碍密切相关, 因此将线粒体和突触作为早期治疗靶点, 可望阻止或延缓痴呆的发生. 我们的研究表明, 中药参乌胶囊、何首乌二苯乙烯苷、淫羊藿苷、山茱萸环烯醚萜苷对线粒体和突触具有明显的保护作用, 可望用于 AD 的早期干预或 MCI 的治疗。

参 考 文 献

- [1] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [2] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [3] 董志前, 韩婵帅, 苗君叶, 等. 内源性甲醛异常蓄积与记忆衰退. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(6): 575-579
- [4] Tong Z Q, Han C S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(6): 575-579
- [5] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [6] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *AGE*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [7] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [8] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(4): 239-249
- [9] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322-329

- [9] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315-321
- [10] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112-124
- [11] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223-228
- [12] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 342-347
- [13] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527-534
- [14] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(2): 154-160
Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(2): 154-160
- [15] 刘汇波, 李 林, 李 斌, 等. 正交 *t* 值法在中药方剂 961 的主药分析中的应用. *中国临床药理学与治疗学杂志*, 1998, **3**(2): 89-93
Liu H B, Li L, Li B, *et al.* *Chin J Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, **3**(2): 89-93
- [16] 邢 颖, 张 兰, 李 林. 参乌胶囊对 APP 转基因小鼠学习记忆能力及脑 β -淀粉样肽含量的影响. *中国康复理论与实践*, 2005, **11**(5): 324-326
Xing Y, Zhang L, Li L. *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2005, **11**(5): 324-326
- [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. *中国老年学杂志*, 2006, **26**(7): 924-926
Xing Y, Zhang L, Li L. *Chin J Gerontology*, 2006, **26**(7): 924-926
- [18] 张 兰, 邢 颖, 赵 玲, 等. 不同时期 APP 转基因小鼠学习记忆改变及参乌胶囊、二苯乙烯苷的干预作用. *中国行为医学科学*, 2006, **15**(3): 193-196
Zhang L, Xing Y, Zhao L, *et al.* *Chin J Behavioral Medical Science*, 2006, **15**(3): 193-196
- [19] 王 辉, 李 林, 张 兰. 参乌胶囊对 β 淀粉样肽大鼠模型脑内炎症反应的影响. *中国新药杂志*, 2004, **13**(1): 38-41
Wang H, Li L, Zhang L. *Chin J New Drugs*, 2004, **13**(1): 38-41
- [20] 李 斌, 李 林, 王育琴, 等. 中药复方 962 对基底前脑损毁大鼠学习记忆及兴奋性的影响. *中国新药杂志*, 2000, **9**(11): 755-758
Li B, Li L, Wang Y Q, *et al.* *Chin J New Drugs*, 2000, **9**(11): 755-758
- [21] Li L, Li B, Liu H B, *et al.* Effects of Chinese medicinal herb combination 962 capsule on four kinds of dementia-mimic animal models. *Neurobiol Aging*, 2000, **21**(1S): 167
- [22] 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. *中国药理学杂志*, 2010, **45**(9): 661-664
Ye C F, Zhang L, Zhang L, *et al.* *Chin Pharmaceutical J*, 2010, **45**(9): 661-664
- [23] Zhang L, Li L, Ye C F, *et al.* Chronic *in vivo* sodium azide infusion induces learning deficit and inhibition of choline-acetyltransferase. *Neurobiol Aging*, 2000, **21**(1S): 152
- [24] 张 兰, 叶翠飞, 张如意, 等. 微泵恒速灌注叠氮钠对大鼠学习记忆能力的影响. *中国行为医学科学杂志*, 2001, **10**(1): 1-3
Zhang L, Ye C F, Zhang R Y, *et al.* *Chin J Behavioral Medical Science*, 2001, **10**(1): 1-3
- [25] 张 兰, 张如意, 李 林, 等. 微泵恒速灌注叠氮钠对大鼠脑内胆碱及单胺能递质含量的影响. *中国康复理论与实践*, 2003, **9**(9): 536-539
Zhang L, Zhang R Y, Li L, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2003, **9**(9): 536-539
- [26] Zhang L, Li L, Zhang R Y, *et al.* Comparison of three neurodegenerative animal models induced by mitochondrial deficit. *Neurobiol Aging*, 2002, **23**(1S): S24
- [27] 王 蓉, 唐 玉, 叶翠飞, 等. 大鼠学习记忆功能随增龄变化的实验研究. *中国行为医学科学*, 2006, **15**(3): 200-201
Wang R, Tang Y, Ye C F, *et al.* *Chin J Behavioral Medical Science*, 2006, **15**(3): 200-201
- [28] 王 蓉, 赵志炜, 唐 玉, 等. 大鼠海马突触体素及胆碱乙酰基转移酶的增龄变化. *中国老年学杂志*, 2008, **28**(16): 1571-1573
Wang R, Zhao Z W, Tang Y, *et al.* *Chin J Gerontology*, 2008, **28**(16): 1571-1573
- [29] 李 林, 李 斌, 叶翠飞, 等. 中药复方 962 对老年大鼠学习记忆功能及兴奋性的影响. *中国老年学杂志*, 2000, **20**(6): 364-366
Li L, Li B, Ye C F, *et al.* *Chin J Gerontology*, 2000, **20**(6): 364-366
- [30] 李海玲, 李 林, 李 斌, 等. 中药复方 962 胶囊对老年大鼠大脑皮层胆碱乙酰基转移酶和乙酰胆碱酯酶活性的影响. *首都医科大学学报*, 2000, **21**(3): 190-192
Li H L, Li L, Li B, *et al.* *J Capital University of Medical Science*, 2000, **21**(3): 190-192
- [31] 张 兰, 李 林, 李 斌, 等. 中药复方 962 胶囊对老年大鼠海马区神经生长因子及其受体表达的影响. *中国自然医学杂志*, 2000, **2**(4): 195-199
Zhang L, Li L, Li B, *et al.* *Chin J Natural Medicine*, 2000, **2**(4): 195-199
- [32] 张 兰, 李 林, 李 斌, 等. 中药参乌胶囊对大鼠学习记忆及海马组织学的影响. *中国康复理论与实践*, 2002, **8**(9): 516-519
Zhang L, Li L, Li B, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2002, **8**(9): 516-519
- [33] 王 蓉, 赵志炜, 张 丽, 等. 参乌胶囊及其有效成分二苯乙烯苷对老年大鼠海马神经元突触体素表达的影响. *首都医科大学学报*, 2010, **31**(1): 60-64
Wang R, Zhao Z W, Zhang L, *et al.* *J Capital University of Medical Science*, 2010, **31**(1): 60-64
- [34] 李雅莉, 赵 宁, 张 丽, 等. 大鼠脊髓腰节段神经营养因子及其受体的增龄变化. *基础医学与临床*, 2009, **29**(11): 1126-1132
Li Y L, Zhao N, Zhang L, *et al.* *Basic and Clinical Medicine*, 2009, **29**(11): 1126-1132
- [35] 李雅莉, 赵 宁, 张 丽, 等. 大鼠脊髓腰节段神经元存活信号转

- 导通路及凋亡调控因子的增龄变化. 中国老年学杂志, 2009, **30**(2): 179-181
- Li Y L, Zhao N, Zhang L, *et al.* Chin J Gerontology, 2009, **30**(2): 179-181
- [36] 张丽, 赵宁, 王蓉, 等. 参乌胶囊及其有效成分二苯乙烯苷对老年大鼠脊髓腰节段神经营养因子表达的影响. 中国中药杂志, 2009, **34**(12): 1557-1561
- Zhang L, Zhao N, Wang R, *et al.* Chin J Chinese Materia Med, 2009, **34**(12): 1557-1561
- [37] 张丽, 赵宁, 王蓉, 等. 参乌胶囊及其有效成分二苯乙烯苷对老年大鼠脊髓腰节段细胞凋亡调节因子及 p-CREB 的影响. 中国比较医学杂志, 2010, **20**(8): 6-9
- Zhang L, Zhao N, Wang R, *et al.* Chin J Comparative Medicine, 2010, **20**(8): 6-9
- [38] 刘汇波, 李斌, 丰艳, 等. 962 胶囊对 D-半乳糖致衰老模型小鼠的作用. 中国新药杂志, 2000, **9**(4): 236-237
- Liu H B, Li B, Feng Y, *et al.* Chin J New Drugs, 2000, **9**(4): 236-237
- [39] 叶翠飞, 白容, 刘汇波, 等. 双侧颈总动脉结扎对大鼠学习记忆相关脑区血流量的影响. 中国实验动物学报, 1999, **7**(1): 23-25
- Ye C F, Bai R, Liu H B, *et al.* Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 1999, **7**(1): 23-25
- [40] 刘汇波, 叶翠飞, 李斌, 等. 双侧颈总动脉结扎对大鼠学习记忆功能和海马组织形态学的影响. 基础医学与临床, 1998, **18**(4): 49-53
- Liu H B, Ye C F, Li B, *et al.* Basic and Clinical Medicine, 1998, **18**(4): 49-53
- [41] 刘汇波, 李林, 叶翠飞, 等. 中药复方 962 胶囊对血管性痴呆模型大鼠的作用. 中国自然医学杂志, 2000, **2**(3): 136-138
- Liu H B, Li L, Ye C F, *et al.* Chin J Natural Medicine, 2000, **2**(3): 136-138
- [42] 陈莲珍, 李林, 安文林, 等. 参乌胶囊对糖尿病复合脑缺血模型大鼠血糖和学习记忆功能产生影响. 中国临床康复, 2004, **8**(10): 1912-1913
- Chen L Z, Li L, An W L, *et al.* Chin J Clinical Rehabilitation, 2004, **8**(10): 1912-1913
- [43] 陈莲珍, 安文林, 景向红, 等. 参乌胶囊对糖尿病复合脑缺血模型大鼠学习记忆功能和海马突触功能的影响. 中国药学杂志, 2005, **40**(15): 1143-1146
- Chen L Z, An W L, Jing X H, *et al.* Chin Pharmaceutical J, 2005, **40**(15): 1143-1146
- [44] 陈莲珍, 李林, 安文林, 等. 参乌胶囊对糖尿病复合脑缺血模型大鼠学习记忆功能和细胞凋亡相关蛋白表达的影响. 中国药学杂志, 2005, **40**(1): 23-27
- Chen L Z, Li L, An W L, *et al.* Chin Pharmaceutical J, 2005, **40**(1): 23-27
- [45] 张兰, 于顺, 邢颖, 等. APP 转基因拟痴呆小鼠模型脑内 α -synuclein 的增龄改变. 中国病理生理学杂志, 2007, **23**(12): 2289-2294
- Zhang L, Yu S, Xing Y, *et al.* Chin J Pathophysiology, 2007, **23**(12): 2289-2294
- [46] Zhang L, Xing Y, Ye C F, *et al.* Learning-memory deficit with aging in APP transgenic mice of Alzheimer's disease and intervention by using Tetrahydroxy-stilbene glucoside. Bahev Brain Res, 2006, **173**: 246-254
- [47] 邢颖, 张兰, 李林. 二苯乙烯苷对 APP 转基因小鼠学习记忆能力和脑内 β -淀粉样肽表达的影响. 中国新药杂志, 2006, **15**(7): 510-513
- Xing Y, Zhang L, Li L. Chin J New Drugs, 2006, **15**(7): 510-513
- [48] 张兰, 邢颖, 叶翠飞, 等. 二苯乙烯苷对不同时期 APP 转基因拟痴呆小鼠脑内 ERK 蛋白表达及磷酸化的影响. 中国康复理论与实践, 2009, **15**(8): 723-727
- Zhang L, Xing Y, Ye C F, *et al.* Chin J Rehabilitation Theory and Practice, 2009, **15**(8): 723-727
- [49] 楚晋, 叶翠飞, 李林. 二苯乙烯苷对痴呆小鼠学习记忆及大脑炎症反应的影响. 中药新药与临床药理, 2004, **15**(4): 235-237
- Chu J, Ye C F, Li L. Traditional Chinese Drug Research and clinical Pharmacology, 2004, **15**(4): 235-237
- [50] 楚晋, 叶翠飞, 李林. 二苯乙烯苷对痴呆小鼠学习记忆及自由基代谢的影响. 中国康复理论与实践, 2003, **9**(11): 643-645
- Chu J, Ye C F, Li L. Chin J Rehabilitation Theory and Practice, 2003, **9**(11): 643-645
- [51] 楚晋, 叶翠飞, 李林, 等. 二苯乙烯苷对 β -淀粉样肽致痴呆小鼠模型行为学及胆碱能功能的影响. 基础医学与临床, 2006, **26**(2): 197-198
- Chu J, Ye C F, Li L, *et al.* Basic and Clinical Medicine, 2006, **26**(2): 197-198
- [52] Yin L L, Li W, Chu Y Q, *et al.* ERK pathway activation is required for amyloid- β 1-40-induced neurotoxicity of THP-1 human monocytes towards SK-N-SH neuroblastoma. Brain Res, 2011, **1378**: 9-17
- [53] 叶翠飞, 张兰, 李斌, 等. 二苯乙烯苷对胆碱能损伤拟老年性痴呆大鼠学习记忆功能和兴奋性的影响. 中国康复理论与实践, 2003, **9**(10): 593-595
- Ye C F, Zhang L, Li B, *et al.* Chin J Rehabilitation Theory and Practice, 2003, **9**(10): 593-595
- [54] 张兰, 叶翠飞, 褚燕琦, 等. 二苯乙烯苷对鹅膏蕈氨酸致痴呆大鼠模型脑内胆碱能系统的影响. 中国药学杂志, 2005, **40**(10): 749-752
- Zhang L, Ye C F, Chu Y Q, *et al.* Chin Pharmaceutical J, 2005, **40**(10): 749-752
- [55] Zhang R Y, Zhang L, Wu Y C, *et al.* Tetrahydroxy-stilbene glucoside protects against sodium azide-induced mitochondrial dysfunction in human neuroblastoma cells. Life Sci, In Press
- [56] 王蓉, 唐玉, 张丽, 等. 大鼠海马神经元突触超微结构的增龄变化. 中国比较医学杂志, 2009, **19**(4): 18-22
- Wang R, Tang Y, Zhang L, *et al.* Chin J Comparative Medicine, 2009, **19**(4): 18-22
- [57] Wang R, Tang Y, Feng B, *et al.* Changes in hippocampal synapses and learning-memory ability in age-increasing rats and effects of Tetrahydroxy-stilbene glucoside in aged rats. Neuroscience, 2007, **149**(4): 739-746
- [58] Wei H F, Li L, Song Q J, *et al.* Behavioural study of D-galactose-induced aging model in C57BL/6J mice. Behav Brain Res, 2005,

- 157(2): 245-251
- [59] Wei H F, Cai Y N, Chu J, *et al.* Gene expression profile in hippocampus of mice treated with D-galactose. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, **28**: 781-794
- [60] 谢文杰, 李 林, 魏海峰, 等. 二苯乙烯苷对 D-半乳糖拟痴呆小鼠海马基因表达的影响. *中国药理学与毒理学杂志*, 2005, **19**(1): 24-28
Xie W J, Li L, Wei H F, *et al.* *Chin J Pharmacology and Toxicology*, 2005, **19**(1): 24-28
- [61] 楚 晋, 叶翠飞, 李 林, 等. 二苯乙烯苷对 D-半乳糖致老化小鼠学习记忆及神经营养因子的影响. *中国药房*, 2005, **16**(1): 13-16
Chu J, Ye C F, Li L, *et al.* *China Pharmacy*, 2005, **16**(1): 13-16
- [62] 赵 玲, 李雅莉, 靳洪涛, 等. 何首乌提取物对高胆固醇血症大鼠学习记忆及血脂的影响. *中草药*, 2004, **35**(11): 1277-1279
Zhao L, Li Y L, Jin H T, *et al.* *Chin Traditional and Herbal Drugs*, 2004, **35**(11): 1277-1279
- [63] 赵 玲, 李雅莉, 张 丽, 等. 二苯乙烯苷对高胆固醇血症致 β -淀粉样肽增高大鼠模型的影响. *中国药理学通报*, 2005, **21**(1): 49-52
Zhao L, Li Y L, Zhang L, *et al.* *Chin Pharmacological Bulletin*, 2005, **21**(1): 49-52
- [64] 刘 丽, 赵 玲, 李雅莉, 等. 二苯乙烯苷对慢性脑缺血致痴呆模型大鼠的保护作用. *中国药理学杂志*, 2006, **41**(5): 354-358
Liu L, Zhao L, Li Y L, *et al.* *Chin Pharmaceutical J*, 2006, **41**(5): 354-358
- [65] 刘 丽, 李 林, 赵 玲, 等. 二苯乙烯苷对慢性脑缺血大鼠学习记忆的影响. *中国药理学与毒理学杂志*, 2008, **22**(2): 108-115
Liu L, Li L, Zhao L, *et al.* *Chin J Pharmacology and Toxicology*, 2008, **22**(2): 108-115
- [66] 刘治军, 李 林, 叶翠飞, 等. 二苯乙烯苷对脑缺血小鼠脑组织含水量及自由基代谢的影响. *中国康复理论与实践*, 2003, **9**(11): 641-642
Liu Z J, Li L, Ye C F, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2003, **9**(11): 641-642
- [67] 刘治军, 李 林, 叶翠飞, 等. 二苯乙烯苷对脑缺血再灌注沙土鼠学习记忆功能及 NMDA 受体亲和力的影响. *中国新药杂志*, 2004, **13**(3): 223-226
Liu Z J, Li L, Ye C F, *et al.* *Chin J New Drugs*, 2004, **13**(3): 223-226
- [68] 赵 玲, 李春阳, 张 丽, 等. 二苯乙烯苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织细胞凋亡的影响. *中草药*, 2008, **39**(3): 394-397
Zhao L, Li C Y, Zhang L, *et al.* *Chin Traditional and Herbal Drugs*, 2008, **39**(3): 394-397
- [69] 张 兰, 李 林, 李雅莉. 何首乌有效成分二苯乙烯苷对神经细胞保护作用的机制. *中国临床康复*, 2004, **8**(1): 118-120
Zhang L, Li L, Li Y L. *Chin J Clinical Rehabilitation*, 2004, **8**(1): 118-120
- [70] 李雅莉, 赵 玲, 徐艳玲, 等. 二苯乙烯苷对谷氨酸致原代培养大鼠海马神经元损伤的保护作用. *中国康复理论与实践*, 2004, **10**(12): 751-753
Li Y L, Zhao L, Xu Y L, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2004, **10**(12): 751-753
- [71] 李雅莉, 赵 玲, 李 林. 二苯乙烯苷对海马神经元细胞缺血性损伤模型的保护作用. *中国药房*, 2006, **17**(1): 12-14
Li Y L, Zhao L, Li L. *China Pharmacy*, 2006, **17**(1): 12-14
- [72] 李雅莉, 赵 玲, 张 兰, 等. 二苯乙烯苷对缺氧致海马神经元凋亡的影响. *中国新药杂志*, 2007, **16**(20): 1670-1673
Li Y L, Zhao L, Zhang L, *et al.* *Chin J New Drugs*, 2007, **16**(20): 1670-1673
- [73] 刘 莹, 李 林, 张 兰. 二苯乙烯苷对基因转染 PC12 细胞 α -突触核蛋白过表达和泛素-蛋白酶体系统的影响. *中国药理学杂志*, 2012, **47**(1): 34-39
Liu Y, Li L, Zhang L. *Chin Pharmaceutical J*, 2012, **47**(1): 34-39
- [74] Sun F L, Zhang L, Zhang R Y, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against MPP⁺-induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*, 2011, **660**: 283-290
- [75] 楚 晋, 李 林, 叶翠飞, 等. 淫羊藿黄酮对 APP 转基因小鼠学习记忆及 β -amyloid 生成的影响. *中国科技大学学报*, 2008, **38**(4): 339-348
Chu J, Li L, Ye C F, *et al.* *J University of Science and Technology of China*, 2008, **38**(4): 339-348
- [76] 楚 晋, 张 兰, 叶翠飞, 等. 淫羊藿黄酮对转基因小鼠脑内突触相关蛋白的影响. *中华医学杂志*, 2008, **88**(1): 31-35
Chu J, Zhang L, Ye C F, *et al.* *National Medical J China*, 2008, **88**(1): 31-35
- [77] 杨 潘, 宋秋洁, 王月华, 等. 淫羊藿黄酮对 APP695 基因转染神经细胞 β -淀粉样肽及 β -分泌酶的影响. *中国康复理论与实践*, 2009, **15**(3): 126-128
Yang P, Song Q J, Wang Y H, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2009, **15**(3): 126-128
- [78] 叶翠飞, 宋秋洁, 艾厚喜, 等. 淫羊藿黄酮对阿尔茨海默病小鼠模型学习记忆能力的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, **18**(9): 769-771
Ye C F, Song Q J, Ai H X, *et al.* *Chin J Behavioral Medical and Brain Science*, 2009, **18**(9): 769-771
- [79] 林丽莉, 宋秋洁, 叶翠飞, 等. 淫羊藿黄酮对阿尔茨海默病模型神经炎症反应的影响. *中国康复理论与实践*, 2009, **15**(2): 123-125
Lin L L, Song Q J, Ye C F, *et al.* *Chin J Rehabilitation Theory and Practice*, 2009, **15**(2): 123-125
- [80] Yin L L, Lin L L, Zhang L, *et al.* Epimedium flavonoids ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in rats by modulating neuroinflammatory and neurotrophic responses. *Neuropharmacology*, 2012, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.025
- [81] 尹琳琳, 林丽莉, 李 林. 淫羊藿黄酮对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠模型病理特征的干预. *中国药理学杂志*, 2011, **46**(18): 1412-1416
Yin L L, Lin L L, Li L. *Chin Pharmaceutical J*, 2011, **46**(18): 1412-1416
- [82] Yao R Q, Zhang L, Li X L, *et al.* Effects of Epimedium flavonoids on proliferation and differentiation of neural stem cells *in vitro*. *Neurol Res*, 2010, **32**(7): 736-742
- [83] 刘 莹, 张 兰, 李雅莉, 等. 淫羊藿苷对基因转染 PC12 细胞 α -突触核蛋白过表达和泛素-蛋白酶体系统的影响. *首都医科大学*

- 学学报, 2011, **32**(1): 79-83
- Liu Y, Zhang L, Li Y L, *et al.* J Capital University of Medical Science, 2011, **32**(1): 79-83
- [84] 褚燕琦, 李 玮, 艾厚喜, 等. 蛋白磷酸酯酶抑制剂冈田酸对人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞系 tau 蛋白磷酸化水平的影响. 细胞生物学杂志, 2006, **28**: 742-746
- Chu Y Q, Li W, Ai H X, *et al.* Chin J Cell Biology, 2006, **28**: 742-746
- [85] 张 兰, 李 林, 班立勤, 等. 叠氮钠对 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞线粒体跨膜电位的影响. 中国医学科学院学报, 2000, **22**(5): 436-439
- Zhang L, Li L, Ban L Q, *et al.* Acta Academiae Medicinae Science, 2000, **22**(5): 436-439
- [86] 张 兰, 李 林, 刘树森, 等. 叠氮钠对培养神经细胞微管结构和细胞存活率的影响. 中国神经科学杂志, 2000, **16**(3): 257-262
- Zhang L, Li L, Liu S S, *et al.* Chin J Neuroscience, 2000, **16**(3): 257-262
- [87] 张兰, 安文林, 李林, 等. 线粒体缺陷对原代培养新生大鼠海马神经元微管相关蛋白表达的影响. 中国病理生理学杂志, 2001, **17**(12): 1224-1228
- Zhang L, An W L, Li L, *et al.* Chin J Pathophysiology, 2001, **17**(12): 1224-1228
- [88] 朴景华, 李 林, 张 丽, 等. 叠氮钠对 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞膜电位和胞内 β -淀粉样蛋白表达水平的影响. 中华老年医学杂志, 2002, **21**(2): 127-130
- Piao J H, Li L, Zhang L, *et al.* Chin J Geriatrics, 2002, **21**(2): 127-130
- [89] Zhang L, Li L. Chinese herb SSY protects cultured nerve cells against damage induced by sodium azide. *Foundamental & Clin Pharmacol*, 2001, **15**(1s): 35
- [90] 张 兰, 李 林, 安文林, 等. 山茱萸拮抗线粒体缺陷致神经细胞微管及微管相关蛋白表达异常. 中国药理学通报, 2007, **23**(3): 358-364
- Zhang L, Li L, An W L, *et al.* Chin Pharmacological Bulletin, 2007, **23**(3): 358-364
- [91] 张如意, 朴景华, 楚 晋, 等. 山茱萸羟甲基糠醛对冈田酸致神经细胞形态及细胞骨架损伤的保护作用. 中药新药与临床药理杂志, 2008, **19**(6): 417-421
- Zhang R Y, Piao J H, Chu J, *et al.* Traditional Chin Drug Research and Clinical Pharmacology, 2008, **19**(6): 417-421
- [92] 张如意, 朴景华, 张 兰, 等. 山茱萸羟甲基糠醛对叠氮钠致神经细胞损伤的影响及其作用机制. 中国药理学通报, 2008, **24**(11): 1464-1469
- Zhang R Y, Piao J H, Zhang L, *et al.* Chin Pharmacological Bulletin, 2008, **24**(11): 1464-1469
- [93] Zhang L, Liu F, Jia J P, *et al.* Development of mtDNA-transfused cell model of Alzheimer's disease and application in pharmacological study on Chinese herb components. *Brain Aging*, 2003, **3**(4): 29-35
- [94] 张 兰, 刘 芳, 万岁桂, 等. 阿尔茨海默病转线粒体 DNA 细胞模型胞质钙稳态的改变. 首都医科大学学报, 2011, **32**(1): 67-72
- Zhang L, Liu F, Wan S G, *et al.* J Capital University of Medical Science, 2011, **32**(1): 67-72
- [95] Zhang L, Li L, Xing Y, Ye C F. Chinese herb component SSY-P3 protects against abnormality in animal models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2004, **25**(S2): 578
- [96] 赵 玲, 张 兰, 李雅莉, 等. 5-羟甲基糠醛对脑缺血再灌小鼠学习记忆功能及脑组织自由基代谢的影响. 中国药房, 2007, **18**(13): 974-976
- Zhao L, Zhang L, Li Y L, *et al.* China Pharmacy, 2007, **18**(13): 974-976
- [97] Ya B L, Zhang L, Zhang L, *et al.* 5-hydroxymethyl-furfural prolongs survival time and inhibits oxidative stress in brain of forebrain ischemic mice. *Neural Regeneration Res*, 2012, **7**
- [98] 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茨海默病细胞模型的作用. 中国药理学通报, 2006, **22**(8): 960-963
- Chu Y Q, Li W, Zhang L, *et al.* Chin Pharmacological Bulletin, 2006, **22**(8): 960-963
- [99] 褚燕琦, 张 兰, 王 文, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对蛋白磷酸酶抑制剂冈田酸拟阿尔茨海默病细胞模型的抗凋亡作用. 中国药房, 2009, **20**(18): 1364-1367
- Chu Y Q, Zhang L, Wang W, *et al.* China Pharmacy, 2009, **20**(18): 1364-1367
- [100] Zhao L H, Ding Y X, Zhang L, *et al.* Cornel iridoid glycoside improves memory ability and promotes neuronal survival in fimbria-fornix transected rats. *Eur J Pharmacol*, 2010, **647**: 68-74
- [101] 丁月霞, 张 丽, 叶翠飞, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对穹隆海马伞切断大鼠学习记忆能力和突触生长素的影响. 中国新药杂志, 2010, **19**(2): 133-138
- Ding Y X, Zhang L, Ye C F, *et al.* Chin J New Drugs, 2010, **19**(2): 133-138
- [102] 丁月霞, 张 丽, 叶翠飞, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对穹隆海马伞切断大鼠海马区神经元存活和细胞凋亡调控因子的影响. 首都医科大学学报, 2011, **32**(1): 73-78
- Ding Y X, Zhang L, Ye C F, *et al.* J Capital University of Medical Science, 2011, **32**(1): 73-78
- [103] 李小黎, 王 文, 张 丽, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对全脑缺血沙土鼠海马神经元凋亡相关因子的影响. 吉林中医药, 2010, **30**(9): 803-805
- Li X L, Wang W, Zhang L, *et al.* Jilin J Traditional Chin Medicine, 2010, **30**(9): 803-805
- [104] 李小黎, 叶翠飞, 张 丽, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对脑缺血沙土鼠学习记忆能力和脑内神经营养因子的影响. 中华中医药学刊, 2011, **29**(2): 263-266
- Li X L, Ye C F, Zhang L, *et al.* Chin Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, **29**(2): 263-266
- [105] Yao R Q, Zhang L, Wang W, *et al.* Cornel iridoid glycoside promotes neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function after stroke in rats. *Brain Res Bull*, 2009, **79**(1): 69-76
- [106] 姚瑞芹, 张 丽, 张 兰, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对局灶性脑缺血模型大鼠 BDNF 及其受体 TrkB 表达的影响. 中国药理学通报, 2009, **25**(12): 1535-1536
- Yao R Q, Zhang L, Zhang L, *et al.* Chin Pharmacological Bulletin,

- 2009, **25**(12): 1535-1536
- [107] 姚瑞芹, 张丽, 王文, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对局灶性脑缺血大鼠血管内皮生长因子及其受体表达的影响. 中国脑血管病杂志, 2009, **6**(3): 134-137
Yao R Q, Zhang L, Wang W, *et al.* Chin J Cerebrovascular Diseases, 2009, **6**(3): 134-137
- [108] Ya B L, Li C Y, Zhang L, *et al.* Cornel iridoid glycosides inhibits inflammation and apoptosis in brain of rats with focal cerebral ischemia. Neurochem Res, 2010, **35**(5): 773-781
- [109] 张丽, 李春阳, 赵玲, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对局灶性脑缺血模型大鼠神经功能和神经损伤的影响. 中国康复理论与实践, 2007, **13**(3): 201-202
Zhang L, Li C Y, Zhao L, *et al.* Chin J Rehabilitation Theory and Practice, 2007, **13**(3): 201-202
- [110] 王娜, 李林. 山茱萸环烯醚萜苷对创伤性脑损伤大鼠炎症反应的影响. 中国临床药理学与治疗学, 2010, **15**(3): 255-259
Wang N, Li L. Chin J Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010, **15**(3): 255-259
- [111] 李林, 魏海峰, 张兰, 等. 中医“肾生髓, 脑为髓海”现代生物学基础探讨. 中国中药杂志, 2006, **31**(17): 1397-1400
Li L, Wei H F, Zhang L, *et al.* China J Chinese Materia Medica, 2006, **31**(17): 1397-1400

Action Characteristics of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Alzheimer's Disease*

LI Lin**, ZHANG Lan

(Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Key Laboratory
for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial complex disease. The failure of recent development of AD therapeutic agents in clinical trials is mainly due to their single-target or single-pathogenic pathway effect. The poor clinical outcome of AD treatment is also due to the late intervention. A large number of neuronal death has already happened at the time of diagnosis. Aiming at the complex diseases with unclear causes and many related factors, the multi-target and multi-link treatment characteristics of traditional Chinese medicine have advantages over the single target treatment. Therefore, we have committed to the research of traditional Chinese medicine in treatment of AD and the development of new drugs since 1995. In this paper, our research results for more than 10 years were reviewed. Our study showed that traditional Chinese medicine formula (Shenwu capsule) and single herb extracts (Tetrahydroxy-stilbene glucoside, Cornel iridoid glycoside, Epimedium flavone and Icaritin) could act on the complex pathogenesis of AD at multi-targets and multi-pathways, especially have both neuroprotective and neurotrophic/regenerative effects, and protect mitochondria and synapses, thus have significant features and advantages for the treatment of AD.

Key words Alzheimer's disease, therapeutics, traditional Chinese medicine, Shenwu capsule, Tetrahydroxy-stilbene glucoside, Cornel iridoid glycoside, Epimedium flavone, Icaritin, animal model, cellular model

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00230

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (90709011, 30340090, 30472184, 30500664, 30701092, 30801526, 30973513), Beijing Natural Science Foundation of China (7982006, 7032013, 7063079, 7072033, 7112061), Beijing Science and Technology Program of China (951890600, 952601800, H01021013011, H020821390190, D0204003000031, D0206001043191).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-83198886, E-mail: linli97@hotmail.com

Received: May 15, 2012 Accepted: July 1, 2012