

益智胶囊对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的改善作用

李雪娜<sup>1</sup>, 李向军<sup>1,2\*</sup>, 王宏涛<sup>2,3</sup>, 魏刚<sup>2,4</sup>, 刘雪涛<sup>2</sup>, 常丽萍<sup>5</sup>  
(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150000; 2. 河北以岭医药研究院, 石家庄 050035;  
3. 国家中医药管理局重点研究室 (心脑血管络病), 石家庄 050035;  
4. 河北省络病重点实验室, 石家庄 050035; 5. 河北医科大学, 石家庄 050035)

〔摘要〕 目的:探讨益智胶囊对海马注射  $\beta$  淀粉样蛋白(1-42) ( $A\beta_{1-42}$ ) 引起阿尔茨海默病 (AD) 大鼠学习记忆能力和胆碱能系统以及 Tau 蛋白磷酸化水平的影响。方法:将 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组、阳性药石杉碱甲组、益智胶囊 (低、中、高) 3 个剂量组,假手术组右侧海马单次注射生理盐水 5  $\mu$ L,模型组、阳性药组及益智胶囊各组分别右侧海马单次注射  $A\beta_{1-42}$  (2  $g \cdot L^{-1}$ ) 5  $\mu$ L,益智胶囊组和阳性药组用益智胶囊提取物 (1.78, 3.56, 7.12  $g \cdot kg^{-1}$ ) 和石杉碱甲 (60  $\mu g \cdot kg^{-1}$ ) 连续灌胃给药 31 d, 1 次/d, 其余 3 组同样方法给予生理盐水。给药 21 d 后,以 Morris 水迷宫实验测试各组大鼠学习记忆能力,连续 10 d,训练期间继续给药;水迷宫实验结束后,生化检测胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的活性;Western blot 法定量检测海马神经元  $A\beta$  蛋白表达变及 Tau 蛋白 (Ser262) 的磷酸化程度。结果:与正常对照组相比,假手术组的游泳总路程和逃避潜伏期未见明显统计学差异;与假手术组相比,模型组的游泳总路程和逃避潜伏期均明显延长,且均具有统计学差异;与模型组相比,其他各组 AD 大鼠的游泳总路程和逃避潜伏期均明显缩短,空间探索试验给药组穿越站台的次数明显增加;与模型组相比,给药组 AChE 活性降低,ChAT 活性升高; $A\beta$  蛋白的表达和 Tau (S262) 磷酸化水平均降低。结论:益智胶囊能改善  $A\beta_{1-42}$  引起的 AD 大鼠学习记忆障碍,其作用机制可能是增加中枢胆碱能系统 Ach 的含量和抑制 Tau 蛋白过度磷酸化。

〔关键词〕 益智胶囊;  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $\beta_{1-42}$ ); Morris 水迷宫; 胆碱能系统; Tau 蛋白  
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903 (2015) 05-0115-05  
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfxj.2015050115

Effects of Yizhi Capsule on Learning and Memory in Rat AD Model LI Xue-na<sup>1</sup>, LI Xiang-jun<sup>1,2\*</sup>, WANG Hong-tao<sup>2,3</sup>, WEI Gang<sup>2,4</sup>, LIU Xue-tao<sup>2</sup>, CHANG Li-ping<sup>5</sup> (1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China; 2. Yiling Medical Research Institute of Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China; 3. The State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory (Heart and Cerebral Vessels Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China; 4. Key Laboratory of Network Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China; 5. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China)

〔Abstract〕 Objective: To observe the effects and mechanisms of Yizhi capsule on beta-amyloid protein 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) induced learning memory disorders and cholinergic system in rat Alzheimer's disease (AD) model. Method: The SD rats were randomly divided into seven groups, single dose normal saline (NS, 5  $\mu$ L) was given via right hippocampus injection to sham group, single dose  $A\beta_{1-42}$  (2  $g \cdot L^{-1}$ ) 5  $\mu$ L was given via right hippocampus injection to model group and the treatment groups were orally given Yizhi capsules for one month. After 21 days of administration, Morris water maze was used to measure learning and memory performance. The rats of treatment groups were given Yizhi caspase for 10 days. After the watermaze experiment, biochemical detection choline acetyltransferase (ChAT) and acetylcholinesterase (AChE) activity were measured. The protein expressions of  $A\beta$ , P-tau (S262) were determined by Western blot method. Result: Compared with normal group, and in the total distance and escape latency sham group had no difference. Compared with sham group, in model group the total distance and escape latency were significantly prolonged, and differences was statistically

〔收稿日期〕 20140911 (021)  
〔基金项目〕 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 项目 (2012CB518606)  
〔第一作者〕 李雪娜, 硕士, Tel: 13730103293, E-mail: lixuena\_happy@126.com  
〔通讯作者〕 \* 李向军, 硕士生导师, 从事新药开发研究与新药注册, Tel: 0311-85901553, E-mail: lixiangjun@yiling.cn

significant ( $P < 0.01$ ). Compared with model group, in other groups the total distance and escape latency were significantly shorten ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), the AchE of enzymeactivity was significantly lower and increased ChAT enzyme activity, the phosphorylation of  $A\beta_{1-42}$  and Tau at Ser262 were decreased in other groups.

**Conclusion:** Yizhi capsule can attenuate the learning and memory impairment induced by  $A\beta_{1-42}$ , which maybe related to increasing the cholinergic system of the central nervous system and suppressing Tau protein.

**[Key words]** Yizhi capsules;  $A\beta_{1-42}$ ; Morris water maze; cholinergic system; Tau protein

阿尔茨海默病又称老年性痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 是一种多发于老年期的中枢神经系统退行性疾病,其典型病理特征有: $\beta$  淀粉样蛋白沉积形成老年斑 (SP), Tau 蛋白异常磷酸化形成神经元纤维缠结 (NFT) 以及神经元丢失。随着我国逐渐步入老龄化社会,AD 的患病率以每年 30 万的速度上升,65 岁以后 AD 的患病率将达到 10%,85 岁以上 AD 的患病率将近 40%,已经成为继心脑血管疾病和癌症之后,危害老年人生命健康的“第四位杀手”<sup>[1]</sup>。 $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 是目前的主流学说,在脑内主要以  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  形式存在。 $A\beta_{42}$  在所有 AD 患者中起关键作用,在体外较  $A\beta_{40}$  更易沉淀,病理效应更强。 $A\beta_{42}$  被认为启动了致病的级联反应,之后导致 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经元营养因子 (NFT) 以及神经元丢失,最终导致痴呆的发生<sup>[2]</sup>。目前中医药在老年痴呆疾病的预防、治疗、保健康复等方面有着丰富的理论和实践经验,具有显著的优势和广阔的开发前景。人参、当归、黄芪、肉苁蓉、益智仁、丹参等几十种中药具有增强机体免疫力、安神益智以及抗衰老的药理作用<sup>[3-4]</sup>。本研究以复方中药益智胶囊提取物对大鼠海马单次注射  $A\beta_{1-42}$  引起的学习记忆障碍的作用,从胆碱能损伤和 Tau 蛋白异常磷酸化来初步探讨其可能的作用机制。

1 材料

**1.1 动物** 健康 SD 大鼠 120 只,雄性,8 ~ 12 周龄,体重 270 ~ 300 g,北京华阜康生物科技股份有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2005-0004。饲养在河北省中西医结合医药研究院新药评价中心,光照 12 h·d<sup>-1</sup>,温度 20 ~ 26 ℃。

**1.2 药品及试剂** 益智胶囊(组方由管花肉苁蓉、刺五加、丹参、益智仁 4 味中药组成,棕色粉末,0.445 g·kg<sup>-1</sup>,石家庄以岭药业股份有限公司,批号 20121101);石杉碱甲片(河南太龙药业股份有限公司豫中制药厂,批号 120605),  $A\beta_{1-42}$  寡聚体(制备:  $A\beta_{1-42}$  溶解于六氟-2-异丙醇中,分装 100  $\mu$ L 至微离心管中,保存在 80 ℃ 之前要在真空条件下去除六氟-2-异丙醇。分装的  $A\beta_{1-42}$  溶于无水二甲亚砜

(DMSO)使终浓度为 5 mmol·L<sup>-1</sup>,然后用冰冷不含酚红的 Ham's F12 培养基稀释至终浓度为 100  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>,在 4 ℃ 孵育 24 h,离心后上清液为可溶性混合物  $A\beta_{1-42}$  寡聚体,北京交通大学理学院生物科学与技术研究所),胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 和乙酰胆碱酯酶 (AchE) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号均为 20130812),  $A\beta$  (批号 ab10148) 与 P-tau (Phospho S262,批号 ab131354) (Abcam 公司)。

**1.3 仪器** 大鼠脑立体定位仪 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司),微量注射泵 (保定兰格恒流泵有限公司),Morris 水迷宫 (上海移数信息科技有限公司),AL204 型电子天平 (Mettler Poledo),XD711 型酶标分析仪 (上海迅达医疗仪器公司),Spectra Max M2 型酶标分析仪 (Molecular Devices),1-14 型离心机 (Sigma 公司),HZQ-F160 型震荡培养箱 (哈尔滨市东联电子技术开发有限公司),H. H. S11-2 型电热恒温水浴锅 (上海医疗器械公司)。

2 方法

**2.1 动物分组及给药** 将 105 只 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组、阳性药组 (石杉碱甲)、益智胶囊低、中、高剂量组,每组 15 只,共 7 组。正常组、假手术组及模型组按体重 (10 mL·kg<sup>-1</sup>) 给予生理盐水,阳性药组给药剂量为 60  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>、益智胶囊低、中、高组给药剂量分别为 1.78, 3.56, 7.12 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。

**2.2 Abeta 寡聚体造模**<sup>[5-6]</sup> 除正常组以外的各组大鼠分别用 10% 水合氯醛腹腔麻醉,将大鼠固定在脑立体定位仪上,参照《大鼠脑立体定位图谱》,在颅骨相应位置钻孔 (前囟后 3.6 mm,中线右侧 2.1 mm,左右耳杆刻度为 4.5 ~ 5.5 mm,门齿钩的平面低于耳间线平面 3.3 mm)。在无菌条件下,右侧海马注射寡聚体  $A\beta_{1-42}$  10  $\mu$ g,注射量为 5  $\mu$ L,恒速垂直注射到右侧海马内 (硬膜下 3.96 mm),注射时间持续 5 min (速度为 0.2  $\mu$ L·min<sup>-1</sup>),注射后留针 5 min,以保证溶液充分弥散;假手术组注射等量的生理盐水,其余操作同前。皮肤切开处给予少许青霉素粉剂,缝合切口。

**2.3 Morris 水迷宫实验** 给药 21 d 后开始进行水迷宫检测<sup>[7]</sup>。隐蔽平台试验:将平台置于第一象限,在平台对侧的象限作为入水点,将动物面朝池壁轻轻放入水中,监测 5 d,每天 2 次,每次 60 s,记录大鼠从入水至到寻找到平台的游泳总路程及寻找平台到爬上平台所需的时间。空间探索试验:隐蔽平台试验后将平台撤除,选相同入水点,记录大鼠在 60 s 内的游泳轨迹和在原平台象限的停留时间及穿越站台的次数。反向试验:其操作基本同隐蔽平台试样一样,只是将平台位置移至对面象限。

**2.4 胆碱能相关指标检测** 实验结束后,禁食 12 h,用 10% 水合氯醛腹腔麻醉大鼠,腹主动脉取血,分离血清;取脑,在冰盘分离海马组织,用预冷的生理盐水(4 ℃)冲洗后,组织称重移入玻璃匀浆管中,加入 9 倍质量的 4 ℃ 预冷生理盐水,冰盘上匀浆,充分研碎,制备 10% 匀浆液,3 000 r·min<sup>-1</sup>,离心 10 min,提取上清液。按试剂盒说明书完成血清和脑组织中 AchE,ChAT 的活性检测。

**2.5 检测海马区 Aβ,P-tau 蛋白表达** 每组取 3 只动物,麻醉取脑,在冰盘上快速切下海马,液氮保存。样品加适量裂解液冰上裂解 15 min,12 000 r·min<sup>-1</sup>,离心 30 min,分离上清,利用 BCA 法进行总

蛋白定量。取 30 μg 蛋白上样,用 SDS-PAGE 分离蛋白质。电泳结束后将 PAGE 凝胶中的蛋白质转移到 PVDF 膜上,用 5% 脱脂奶粉的 TTBS 封闭 2 h,加入一抗 4 ℃ 孵育过夜。用 TTBS 室温洗膜 3 次,每次 10 min。加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 2 h,TTBS 洗膜同上,化学发光法检测蛋白条带。照相保存,用 Image J 软件分析条带灰度值。

**2.6 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。首先进行正态性检验,符合正态分布的数据,多组间比较采用单因素方差分析,若方差齐采用最小显著差法进行两两比较,若方差不齐则采用 Dunnett's T3 检验进行两两比较;若不符合正态分布,则采用非参数检验进行统计分析,以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

3 结果

**3.1 各组 AD 大鼠学习记忆功能的变化** 海马区注射 Aβ 后,模型组大鼠出现明显空间学习记忆障碍,表现为游泳总路程和逃避潜伏期较假手术组和正常组明显延长。在隐蔽平台试验中给药组大鼠游泳总路程和逃避潜伏期均明显缩短;撤除平台后,与假手术组相比,模型组穿越站台的次数明显减少,给药组穿越次数明显多于模型组(表 1)。

表 1 各组 AD 大鼠水迷宫行为学的变化( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

Table 1 Changes of total distance and escape latency in AD model rats( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

| 组别   | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | 隐蔽平台实验总路程<br>/cm          | 潜伏期<br>/s                 | 穿越数<br>/次   |
|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| 正常   | -                         | 946 ± 671                 | 45.7 ± 31.7               | 1.22 ± 1.35 |
| 假手术  | -                         | 913 ± 678                 | 42.4 ± 33.6               | 1.21 ± 1.05 |
| 模型   | -                         | 1 291 ± 726 <sup>3)</sup> | 70.5 ± 27.1 <sup>4)</sup> | 0.63 ± 1.09 |
| 石杉碱甲 | 6 × 10 <sup>-5</sup>      | 864 ± 629 <sup>5)</sup>   | 48.2 ± 34.0 <sup>6)</sup> | 0.59 ± 0.94 |
| 益智胶囊 | 1.78                      | 1 066 ± 808               | 49.4 ± 35.9 <sup>5)</sup> | 0.64 ± 1.01 |
|      | 3.56                      | 742 ± 662 <sup>6)</sup>   | 35.5 ± 32.0 <sup>6)</sup> | 0.64 ± 0.93 |
|      | 7.12                      | 759 ± 700 <sup>6)</sup>   | 37.8 ± 32.1 <sup>6)</sup> | 1.07 ± 1.03 |

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与假手术组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 ~ 3 同)。

**3.2 AD 大鼠相关胆碱能的变化** 与正常组相比,假手术组大鼠血清、脑组织中的 AchE 没有明显变化;与假手术组相比,模型组血清、脑组织中 AchE 活性显著升高( $P < 0.01$ ),具有统计学差异;与模型组相比,各给药组均可抑制血清、脑组织中 AchE 的活性,且脑组织中 AchE 的活性均具有显著统计学差异。假手术组与正常比较,血清、脑组织中 ChAT 活性没有明显变化;模型组与假手术组相比,血清、脑组织中 ChAT 活性显著降低;与模型组比,各给药

组均可显著升高血清、脑组织中 ChAT 活性,均具有统计学差异(表 2)。

**3.3 AD 大鼠海马区 Aβ,P-tau 蛋白表达水平的变化** 正常组大鼠海马内 Aβ 蛋白表达水平较低,假手术组与正常组相比,Aβ 蛋白表达水平没有明显变化;模型组与假手术组相比,大鼠海马区 Aβ 蛋白表达水平异常升高;与模型组相比,给药组海马内 Aβ 蛋白的表达均显著降低且具有统计学差异;与正常组相比,假手术组 Tau(Ser262)磷酸化水平没有变

表 2 各组 AD 大鼠血清和脑组织 AchE,ChAT 的变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )  
Table 2 Changes of AchE,ChAT activity in blood and brain tissue in AD model rats( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | 血清                        |                         | 脑匀浆                       |                           |
|------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
|      |                       | AchE/U·mL <sup>-1</sup>   | ChAT/U·mL <sup>-1</sup> | AchE/μg·g <sup>-1</sup>   | ChAT/U·mg <sup>-1</sup>   |
| 正常   | —                     | 9.44 ± 2.87               | 56.2 ± 19.25            | 0.67 ± 0.17               | 32.4 ± 23.0               |
| 假手术  | —                     | 9.29 ± 3.31               | 59.1 ± 27.9             | 0.56 ± 0.13               | 30.3 ± 17.1               |
| 模型   | —                     | 12.2 ± 3.91 <sup>3)</sup> | 47.6 ± 7.38             | 0.89 ± 0.23 <sup>4)</sup> | 6.54 ± 5.15 <sup>4)</sup> |
| 石杉碱甲 | 6 × 10 <sup>-5</sup>  | 10.2 ± 2.62               | 60.6 ± 20.5             | 0.63 ± 0.21 <sup>5)</sup> | 24.0 ± 14.2 <sup>5)</sup> |
| 益智胶囊 | 1.78                  | 11.6 ± 4.66               | 61.6 ± 30.9             | 0.64 ± 0.10 <sup>5)</sup> | 16.8 ± 14.7 <sup>5)</sup> |
|      | 3.56                  | 9.69 ± 3.07 <sup>6)</sup> | 70.8 ± 13.2             | 0.56 ± 0.17 <sup>5)</sup> | 25.0 ± 14.5 <sup>6)</sup> |
|      | 7.12                  | 9.75 ± 3.31               | 60.6 ± 20.5             | 0.65 ± 0.12 <sup>5)</sup> | 26.8 ± 8.41 <sup>6)</sup> |

化;模型组与假手术组相比,Tau( Ser262 )磷酸化水平显著升高( $P < 0.01$ ),与模型组相比,给药组 Tau( Ser262 )水平均有不同程度的下调,具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 各组 AD 大鼠海马区 Aβ,P-tau 蛋白相对表达的变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )  
Table 3 The changes of Aβ,P-tau protein in AD model rats( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | Aβ/β-action               | P-tau/β-action            |
|------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常   | —                     | 0.37 ± 0.05               | 0.18 ± 0.02               |
| 假手术  | —                     | 0.36 ± 0.06               | 0.18 ± 0.02               |
| 模型   | —                     | 1.68 ± 0.19 <sup>4)</sup> | 1.62 ± 0.16 <sup>4)</sup> |
| 石杉碱甲 | 6 × 10 <sup>-5</sup>  | 1.10 ± 0.17 <sup>5)</sup> | 1.15 ± 0.18 <sup>5)</sup> |
| 益智胶囊 | 1.78                  | 1.05 ± 0.11 <sup>6)</sup> | 0.84 ± 0.10 <sup>6)</sup> |
|      | 3.56                  | 0.89 ± 0.09 <sup>6)</sup> | 0.55 ± 0.12 <sup>6)</sup> |
|      | 7.12                  | 0.70 ± 0.07 <sup>6)</sup> | 0.57 ± 0.09 <sup>6)</sup> |

4 讨论

AD 发病机制的研究是建立在 AD 动物模型的基础上,目前 AD 模型主要有转基因动物模型、胆碱能损伤为基础的动物模型、以衰老为基础的模型、与免疫有关的动物模型等,不同的模型有各自的特点,也适用于不同实验的研究。Aβ 是 AD 患者脑内老年斑(SP)的组成成分,Aβ 在 AD 的发病过程中有重要的作用,Aβ 对 AD 的神经毒性主要体现在:影响胆碱能神经系统功能;细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载;诱导自由基产生,引起氧化应激反应;炎症反应;诱导神经元凋亡等<sup>[8-9]</sup>。研究表明,脑室注入 Aβ 可以很好的模拟 AD 大鼠的学习记忆障碍,引起脑内 Aβ 的异常沉积和 Tau 蛋白的过度磷酸化以及对中枢胆碱能系统的损伤<sup>[10]</sup>。因此,通过 Aβ 寡聚体建立 AD 动物模型,是研究药物对 Aβ 神经毒性和 AD 治疗方面最适用的模型。

大脑最重要的认知功能是学习和记忆能力,Morris 水迷宫是测试动物空间学习和记忆能力的经典有效方法。水迷宫隐蔽平台试验中游泳总路程和潜伏期越短说明其学习能力越强,空间探索试验反映动物对空间记忆的保持能力。

中枢胆碱能是与学习记忆认知障碍最为密切系统,胆碱能系统的损害程度与 AD 的严重程度呈正相关。Ach 是中枢胆碱能系统重要的神经递质,由 ChAT 催化合成,乙酰胆碱酯酶(AchE)催化分解。本研究证实,Aβ<sub>1-42</sub> 注射可破坏胆碱能神经系统,海马区 ChAT 含量明显减少,由此造成的 Ach 合成不足导致了大鼠学习障碍和记忆能力的减退<sup>[11]</sup>。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,维持着微管结构的稳定性。在神经细胞中,微管参与细胞骨架组成,其结构和功能的完整是神经元胞体与轴突间营养物质运输的基础。AD 患者中的 Tau 蛋白与正常人不同,主要表现为 Tau 蛋白的异常磷酸化,并形成 NFTs,诱发微管网络的瓦解,损伤正常的轴突转运系统,导致突触丢失及神经元变性<sup>[12]</sup>。本研究通过观察 AD 大鼠海马神经元 P<sub>ser-262</sub>-tau 的表达,发现 Tau 蛋白在 Ser262 位点存在异常磷酸化。

综上所述,本研究利用 Aβ<sub>1-42</sub> 建立 AD 大鼠模型,从行为学、生化和分子生物学方面对 AD 大鼠进行一系列观察。研究发现益智胶囊对 AD 大鼠的学习记忆障碍有一定的改善作用,其作用机制可能与增加中枢胆碱能系统 Ach 的含量和抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化,减少神经元纤维缠结的形成有关。本研究为进一步研究新的有效的改善学习记忆的中药药物提供了实验依据。中药复方含有多味中药,各味药又含有多种成分的特点。本复方肉苁蓉主要活性成分是松果菊苷和毛蕊花糖苷,其具有抗氧化、促进物质代谢、改善学习记忆等作用;刺五加的主要有

效成为为苷 B, 苷 E, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、抗疲劳等作用。丹参中的丹酚酸 A 是目前已知最强抗氧化化合物之一;益智仁具有神经保护、抗氧化、强心、舒张血管等作用,并能改善能量代谢,提高记忆功能。中药复方可以作用于多系统、多环节、多途径,这是中医药治疗 AD 的优势,也符合了当前 AD 治疗发展的趋势,因而应充分发挥中药潜力,结合中医理论和临床特点合理组方,筛选出更有效的中药复方,使中药在将来 AD 的治疗药物中占有一席之地。

[参考文献]

[ 1 ] 冯斯特,刘素珍. 对老年痴呆患者亲属照顾者实施支持性干预研究的文献分析[J]. 中国实用护理杂志, 2013,29(19):48-50.

[ 2 ] 李玺,张欣,袁海峰. 人参皂苷 Rg1 对 AD 模型大鼠脑片 P-Tau, caspase-3 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(3):369-372.

[ 3 ] 石景洋,付卫云,毛秉豫,等. 治疗老年痴呆病中药应用频次及临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013, 19(8):355-361.

[ 4 ] 瞿融,马世平,夏卫军,等. 定志小丸对不同模型鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药药理与临床,2003, 19(5):4-6.

[ 5 ] 刘卓,金英,刘婉珠,等. 知母皂苷对脂多糖引起的大

鼠学习记忆障碍和炎症反应的影响[J]. 中国药理学通报,2010,26(10):1362-1366.

[ 6 ] 刘敏,孟庆慧,郭鹤. 乙酰葛根素对阿尔茨海默病大鼠蛋白激酶 C- $\delta$  及白细胞介素-6 表达的影响[J]. 解剖学报,2013,44(3):313-317.

[ 7 ] 李浩,刘明芳,刘剑刚,等. 还脑益聪方提取物对 APP 转基因小鼠脑组织 A $\beta$  生成相关因子和学习记忆行为的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(1): 90-94.

[ 8 ] Nilson Nunes-Tavares, Luis Eduardo Santos, Bernardo Stutz, et al. Inhibition of choline acetyltransferase as a mechanism for cholinergic dysfunction induced by amyloid- $\beta$  peptide oligomers[J]. J Biol Chem, 2012, 287:19377-19385.

[ 9 ] 涂荣波,董军.  $\beta$ -淀粉样蛋白在老年痴呆症发生发展中的作用及其机制[J]. 第四军医大学学报,2007,28(1):91-93.

[10] Ballatore C, Lee V M, Trojanowski J O. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders[J]. Nat Rev Neurosci,2007,8(9):663-672.

[11] 张小毅,李生莹,潘国聘. 丹黄通络胶囊对老年痴呆大鼠学习记忆能力及脑内胆碱能系统的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31:3729-3731.

[12] 赵丽慧. 石菖蒲远志对老年性痴呆大鼠行为学及 Tau、A $\beta$  的影响[D]. 贵阳:贵阳中医学院,2008.

[责任编辑 聂淑琴]