

本文引用:舒永伟,曲扬,张惊宇. 炎症与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(12):1130-1133. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.12.022.

【综述】

# 炎症与阿尔茨海默病的相关性研究进展

舒永伟, 曲扬, 张惊宇

(哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**摘要:** 人口老龄化致使阿尔茨海默病(AD)发病率逐年递增,严重影响患者的家庭及生活。目前的医学研究认为,AD的发病机制主要有Tau蛋白过度磷酸化、 $\beta$ -淀粉样蛋白异常沉积、氧化应激及炎症反应,其中最主要的发病机制为炎症反应。小胶质细胞、星胶质细胞及众多炎症因子参与了炎症反应,根据AD炎症反应的发病机制可采取具有抗炎效果的药物治疗。本文总结了近年来炎症与AD关系的研究,综述了AD与炎症反应的发病机制及治疗方法的研究进展,以期为该病症的临床治疗提供理论依据。

**关键词:** 阿尔茨海默病;炎症反应;发病机制;研究进展

**中图分类号:** R746.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)12-1130-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆,主要表现为无意识障碍患者的记忆、情绪、思维、分析及判断等功能迟缓。AD多发生于50岁以上人群,健忘为其主要表现<sup>[1]</sup>。目前,AD的发病机制尚未完全明确,且无特效药物和治疗手段。最近有学者提出,AD的发病与炎症反应有关,并深入探讨了AD的炎症反应发病机制,以此为突破口,寻求治疗AD的临床药物;结果表明,抗炎药物治疗AD有着特殊的效果,其多靶点、多途径、多方位的作用机制可改善患者病情<sup>[2]</sup>。但是,长期使用抗炎药物会造成胃肠道及心血管系统的不良反应,为此,需要更多的实验研究来探讨抗炎药物治疗AD的可行性<sup>[3]</sup>。本文主要对炎症在AD发病机制中的作用及抗炎药物治疗AD的相关研究进展进行综述,以期AD的临床治疗提供相应理论依据。

## 1 AD的发病机制

**1.1  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )异常沉积** 临床上根据AD患者的特征性病理改变情况,将其发病机制主要分为4类:氧化应激、Tau蛋白过度磷酸化、A $\beta$ 异常沉积及炎症反应<sup>[4-5]</sup>。

AD的主要病理学特征为脑中形成大量的老年斑(senile plaques, SP), A $\beta$ 作为SP的核心组分,其异常沉积和聚集是AD发病过程中的中心环节。

$\beta$ -淀粉样前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein,  $\beta$ -APP)水解生成A $\beta$ ,在正常机体中,A $\beta$ 的产生和降解处于动态平衡。如果 $\beta$ -APP代谢产生异常,会导致A $\beta$ 增加,减少A $\beta$ 降解,致使A $\beta$ 沉积,这种代谢异常沉积对神经元产生毒性作用,最终导致AD的发生<sup>[5-6]</sup>。

**1.2 Tau蛋白过度磷酸化** 研究发现,Tau蛋白过度磷酸化是导致AD的主要因素之一。AD患者体内磷酸化Tau蛋白水平是健康人的3倍<sup>[7-8]</sup>。健康人体中Tau蛋白的磷酸化及去磷酸化处于动态平衡,一旦Tau去磷酸化速度低于磷酸化速度,就会导致人体Tau蛋白大量堆积,引发AD。

**1.3 氧化应激** 氧化应激是帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、AD等神经性疾病的主要致病原因,其在AD中的作用更为显著<sup>[9]</sup>。有研究认为,AD患者脑内存在明显的氧化反应,患者尿液、血液以及脑脊液中的异前列腺素水平明显升高,异前列腺素作为人体脂质过氧化的特异性标志物,其水平与患者的病情程度相关,说明氧化应激与AD关系密切,能够反映氧化应激状态的特异性标志物有可能作为诊断AD的早期指标<sup>[10]</sup>。氧化应激反应还能引发神经元内A $\beta$ 沉积,亦可通过脂肪酸氧化而增加Tau蛋白聚合速率,导致AD的发生<sup>[11]</sup>。

**1.4 炎症反应** 炎症为人体的一种防御机制,是机体应对损伤及感染等的病理过程。有研究表明,AD患者及实验大鼠脑内SP附近的胶质细胞聚集,进而引发炎症因子聚集;这说明AD的发病与部分炎症反应相关,更与AD患者的病变过程关系密切<sup>[12]</sup>。调节神经炎症反应的主要细胞因子有p38蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、白细胞介

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.12.022

收稿日期:2017-11-13

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(编号:H201423)。

作者简介:舒永伟(1990-),女,河南信阳人,硕士研究生在读,研究方向:阿尔茨海默病。

通信作者:张惊宇(1979-),女,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病的诊断与治疗;E-mail: yang.dh@163.com。

素(interleukin, IL)-6、IL-1、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等,这些细胞因子水平升高会导致大脑神经炎症的发生,促使星形细胞及小胶质细胞过度激活并产生有毒物质,导致神经元变性、凋亡<sup>[13]</sup>。

## 2 AD的炎症反应机制

**2.1 小胶质细胞介导的炎症反应** 小胶质细胞是中枢神经系统中的主要免疫细胞,通过吞饮方式除去体内代谢物质以维持正常大脑功能。AD发病早期,小胶质细胞释放降解A $\beta$ 的酶类以消除体内多余的A $\beta$ ,与此同时,小胶质细胞通过分泌脑源性神经营养因子修缮神经元,达到保护神经元的作用<sup>[14-15]</sup>。然而,小胶质细胞发挥的神经保护作用在AD的进程中十分有限,持续激活的小胶质细胞可以释放多种炎性因子和神经毒性物质,与此同时,小胶质细胞所释放的活性物质激活NF- $\kappa$ B信号通路,引起大量炎性因子释放,炎症反应增加,加剧AD病情<sup>[16-17]</sup>。

**2.2 星形胶质细胞介导的炎症反应** 星形胶质细胞不仅具有维持神经元形态、调节神经递质释放的作用,还能够激活神经元并对其进行修复<sup>[18]</sup>;其中,小胶质细胞及A $\beta$ 释放出的IL-1 $\beta$ 可激活星形胶质细胞<sup>[19]</sup>。研究表明,星形胶质细胞活化后,CXCL10趋化因子的表达水平明显升高<sup>[20]</sup>。而较高水平的CXCL10趋化因子会诱导星形胶质细胞向SP汇集。CXCL10趋化因子形成过程中产生的 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、一氧化氮等炎性因子的神经毒性参与炎症反应并损伤神经元,导致A $\beta$ 蓄积<sup>[21]</sup>。上述反应若得不到有效控制,会加重炎症反应、A $\beta$ 沉积及部分神经元损伤,进而加剧AD病情。

## 3 AD与相关炎性因子的关系

**3.1 IL-1** IL-1是机体细胞免疫及体液免疫过程中的免疫炎性调节因子,与机体的认知功能密切相关。研究发现,AD患者小胶质细胞中IL-1的表达水平是相同年龄对照组的30倍<sup>[22]</sup>。IL-1分为IL-1 $\beta$ 和IL-1 $\alpha$ ,正常情况下人体中水平低,且以IL-1 $\beta$ 为主。中枢神经系统中的小胶质细胞、神经元、星形胶质细胞均可分泌IL-1 $\beta$ 。SP的形成与IL-1 $\beta$ 过表达密切相关,p38MAPK、糖原合成酶激酶3 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B等可以上调IL-1 $\beta$ 的表达,导致AD病情加重<sup>[23]</sup>。IL-1诱导AD的发病机制主要表现在以下4个方面:(1)增强 $\beta$ -APP mRNA的翻译、处理及表达,促进APP形成及A $\beta$ 沉积;(2)提高IL-6、TNF- $\alpha$ 的表

达,激发体外神经元轴突生长,促使A $\beta$ 沉积;(3)促进神经元乙酰胆碱酯酶mRNA的合成,提高胆碱能活性,导致脑内胆碱能系统功能紊乱;(4)诱导神经元环氧化酶(cyclooxygenase, COX)-2表达,激发糖原合成酶激酶3 $\beta$ 及p38MAPK的活性,促进Tau蛋白磷酸化,促使神经纤维缠结形成<sup>[24]</sup>。

**3.2 IL-6** 在炎症或其他刺激下,单核巨噬细胞和胶质细胞分泌IL-6,IL-6可刺激T细胞和B细胞分泌抗体,并参与免疫反应<sup>[25]</sup>。IL-6的生物活性通过IL-6受体介导,促进 $\beta$ -APP表达,诱导神经元丢失和凋亡。AD患者SP中IL-6水平升高,其在SP形成初期就开始表达<sup>[26]</sup>。此外,非AD患者的SP中未检出IL-6,这说明IL-6与AD患者SP的形成关系密切<sup>[27]</sup>。

**3.3 IL-8** IL-8作为T淋巴细胞刺激中性粒细胞以及嗜酸性粒细胞的趋化因子,可在多种类型细胞中表达,并参与炎症调控信号通路,加重AD病情<sup>[28]</sup>。大脑发生感染、缺氧、创伤、缺血等改变时,脑源性IL-8的产生受阻,所损伤区域内脑组织中IL-8水平降低,炎症反应增加,产生TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎性因子,此类细胞因子再次诱导中性粒细胞、单核细胞及内皮细胞分泌IL-8,引发部分炎症趋化,诱使体内的中性粒细胞转移至病变区域,增加该区域的损伤程度。

**3.4 TNF- $\alpha$**  小胶质细胞被A $\beta$ 激活后产生TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ 可以进一步激活星形胶质细胞,使其释放更多的致炎因子,加重炎症反应。AD患者脑脊液和外周血液中TNF- $\alpha$ 水平明显升高,说明TNF- $\alpha$ 异常表达在AD病理过程中具有重要作用<sup>[29]</sup>。研究表明,TNF- $\alpha$ 经过受体引发下层级联反应,通过调控各神经元之间的突触关系,结合神经元上受体,激活膜内死亡结构域,进而引起神经元的变性与失活<sup>[30]</sup>。研究发现,AD模型大鼠在敲除TNF- $\alpha$ 基因后,其认知功能显著下降,这说明TNF- $\alpha$ 能够影响AD患者的认知功能<sup>[31]</sup>。

**3.5 p38** p38作为应激活化激酶,能够被紫外线、氧化应激、高渗状态、炎性因子等多种诱导因素激活,因此,p38又被称为细胞信号传导通路中转站<sup>[32]</sup>。研究表明,AD患者脑内p38水平升高,其信号通路可参与由A $\beta$ 沉积所致小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,并参与Tau蛋白的异常磷酸化过程,因此,阻断p38信号通路可能对AD起到预防和治疗作用<sup>[33]</sup>。

**3.6 NF- $\kappa$ B** NF- $\kappa$ B在体内所有细胞中均有表达,参与多种基因调控,如机体免疫、学习、记忆、神经元可塑性及炎症过程等,是炎症级联反应的首要靶点。

神经元中 NF- $\kappa$ B 信号通路激活可使 TNF- $\alpha$  等介导的 BACE1 启动子活化,使  $A\beta$  产生增多,从而影响 AD 的发生和发展。

## 4 AD 的抗炎治疗研究现状

**4.1 非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID)治疗 AD** 抗炎治疗源于 AD 的炎症假说,临床研究发现,甾体类抗炎药治疗 AD 不良反应大,对患者记忆力有损害作用,故目前的研究多集中于 NSAID 治疗 AD<sup>[34]</sup>。

NSAID 能够抑制 COX 形成及前列腺素(prostaglandin, PG)合成,从而减缓炎症反应的发生。COX 主要由 COX-1、COX-2 2 种异形体组成,2 种异形体的催化活性相同,但生理作用差别较大。COX-1 主要有保护胃肠黏膜和促进血小板聚集作用,而 COX-2 主要作用于炎症部位,促使神经细胞凋亡<sup>[35]</sup>。AD 患者脑内 COX-2 表达增加趋势与  $A\beta$  水平相一致,增加 NSAID 的剂量可抑制 COX-2 表达及相关酶的活性,从而阻断 PG 炎症反应通路,达到抑制局部炎症反应的目的<sup>[36-37]</sup>。

NSAIDs 对 AD 虽然有一定的治疗作用,但胃肠道的不良反应阻碍了此药物的推广应用。为进一步减缓胃肠道不良反应,临床大多选用罗非昔布、塞来昔布、尼美舒利等 COX-2 抑制剂治疗 AD 患者。临床治疗时,对于 AD 患者的患病程度、治疗时机、治疗周期缺乏综合分析,也会对 NSAIDs 治疗 AD 效果有一定影响<sup>[38]</sup>。

**4.2 中西医结合抗炎治疗 AD** 姜艳芳等<sup>[39]</sup>采用补肾健脾方治疗 AD 患者 45 例,于治疗前和治疗 6 个月应用酶联免疫吸附试验法检测 AD 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平;结果表明,治疗 6 个月后 AD 患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低。胡年春<sup>[40]</sup>选用脑灵汤治疗 AD 大鼠,采用原位杂交技术观察大鼠脑组织神经元中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,结果发现,脑灵汤能够降低 AD 大鼠脑组织神经元中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 水平。耿丽颖<sup>[41]</sup>将 48 只成年 SD 雄性大鼠随机分为模型组和模型+芹菜素组,模型+芹菜素组大鼠注射芹菜素,每日 1 次,每次 20 mg·kg<sup>-1</sup>;结果显示,芹菜素可减轻 AD 大鼠的学习记忆能力下降、行为异常等症状,降低海马组织中 NF- $\kappa$ B p65 的表达,说明芹菜素对 AD 大鼠神经组织具有保护作用,可调节 AD 的炎症反应。张会凯<sup>[42]</sup>研究了参归益智方对 AD 模型大鼠海马组织中 p38MAPK 表达的影响,结果显示,参归益智方可降低 AD 模型大鼠海马组织中磷酸化 p38MAPK 的表达。

## 5 总结与展望

AD 是一种由多病因、多作用途径所致的慢性复杂疾病。炎症反应作为 AD 的重要发病机制之一,参与和影响 AD 的发生、发展过程。 $A\beta$  沉积作为引发 AD 的初始原因,能够引发相关的炎症反应,促使神经胶质细胞增生、炎症细胞及细胞因子激活,并进一步促使或加快神经细胞凋亡。凋亡的神经细胞以新的刺激因素重新出现,诱发 AD 炎症反应多次发生,加速病情恶化。

近年来,很多学者以 AD 炎症反应的病理机制为中心寻求治疗上的突破,应用单一的抗炎药物虽然能暂时缓解 AD 的临床表现,但长时间使用单一抗炎药物不仅会导致胃肠道和心血管系统等不良反应的发生,还会出现药效减退、剂末现象、开关现象及药效波动等。对于这些现象,临床医师可以尝试采取中西医结合的治疗方法,标本兼治不仅可改善患者的病情,又能减少西药的毒副作用,这将会为 AD 的治疗提供新的思路和方向。

### 参考文献:

- [1] 李昱,宋贵军,林璐璐,等.  $A\beta$ (3-10)多价腺病毒疫苗鼻黏膜免疫阿尔茨海默病转基因鼠的炎症反应研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34(5):393-397.
- [2] 陈汉泽,田力,薛维爽,等. 阿尔茨海默病中炎症反应的研究进展[J]. 中国临床神经科学,2017,25(3):342-347.
- [3] 梁跃霞,曹国琼,张文生. 阿尔茨海默症炎症反应及中药干预研究进展[J]. 中国药理学通报,2017,33(5):597-602.
- [4] ESPARZA T J, ZHAO H, CIRRIOTO J, et al. Amyloid-beta oligomerization in Alzheimer dementia versus high-pathology controls [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73 (1):104-119.
- [5] MCGEER P L, ROGERS J, MCGEER E G. Inflammation, anti-inflammatory agents, and Alzheimer's disease; the last 22 years [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(3):853-857.
- [6] SPANGENBERG E E, GREEN K N. Inflammation in Alzheimer's disease: lessons learned from microglia-depletion models [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61:1-11.
- [7] 陈逸,张宝荣. 阿尔茨海默病相关核心生物标志物研究进展 [J]. 生命科学,2014,26(1):2-8.
- [8] CZUBOWICZ K, WOJTOWICZ S, WENCEL P L, et al. The role of ceramide and SEW 2871 in the transcription of enzymes involved in amyloid b precursor protein metabolism in an experimental model of Alzheimer's disease [J]. *Folia Neuropathol*, 2018, 56(3):196-205.
- [9] UCHOA M F, MOSER V A, PIKE C J. Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2016, 43:60-82.
- [10] 刘晓杰,杨威,祁金顺. 氧化应激与阿尔茨海默病 [J]. 生理学报,2012,64(1):87-95.
- [11] CARROANO A, HOOZEMANS J J, VAN DER VIES S M, et al. Amyloid Beta induces oxidative stress-mediated blood-brain barrier

- er changes in capillary amyloid angiopathy [J]. *Anti Red Sig*, 2011, 15(5):1167-1178.
- [12] MERAZ-RÍOS M A, TORAL-RIOS D, FRANCO-BOCANEGRA D, et al. Inflammatory process in Alzheimer's disease [J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7:59-68.
- [13] PRANTI F, BARTOLINI M, SIMONI E, et al. Quinones bearing non-steroidal anti-inflammatory fragments as multitarget ligands for Alzheimer's disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(23):6254-6258.
- [14] MATOUSEK S B, GHOSH S, SHAFTEL S S, et al. Chronic L-1 $\beta$ -mediated neuroinflammation mitigates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease without inducing overt neurodegeneration [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(1):156-164.
- [15] MOSHER K I, WYSS T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88:594-604.
- [16] HENEKA M T, KUMMER M P, STUTZ A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493:674-678.
- [17] HATAMI A, ALBAY R, MONJAZEB S, et al. Monoclonal antibodies against A $\beta$ 42 fibrils distinguish multiple aggregation state polymorphisms *in vitro* and in Alzheimer disease brain [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:3231-3243.
- [18] KEE K M, MAC LEAN A G. New advances on glial activation in health and disease [J]. *World J Virol*, 2015, 4(2):42-55.
- [19] LIU C, CUI G, ZHU M, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8342-8355.
- [20] LAI W, WU J, ZOU X, et al. Secretome analyses of A $\beta$ (1-42) stimulated hippocampal astrocytes reveal that CXCL10 is involved in astrocyte migration [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12:832-843.
- [21] ZHAO J, CONNOR T, VASSAR R. The contribution of activated astrocytes to A $\beta$  production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:150-158.
- [22] SAWIKR Y, YARLA N S, PELUSO I, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: the preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 108:33-57.
- [23] MIKLOSSY J, MCGEER P L. Common mechanisms involved in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a key role of chronic bacterial infection and inflammation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4):575-588.
- [24] SHADFAR S, HWANG C J, LIM M S, et al. Involvement of inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential of anti-inflammatory agents [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(12):2106-2119.
- [25] MAGISTRI M, VELMESHEV D, MAKHMUTOVA M, et al. The BET-bromodomain inhibitor JQ1 reduces inflammation and Tau phosphorylation at Ser396 in the brain of the 3xTg model of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(9):985-995.
- [26] 李达, 杜艳军, 孙国杰, 等. 炎症介质与阿尔茨海默病脑内免疫激活机制研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4):874-877.
- [27] 卢贞, 万莉红, 金少举, 等. 复方丹参片对 A $\beta$ 25-35 所致老年痴呆小鼠的行为学改善作用及对 RACK1 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6):105-108.
- [28] 左丽君, 张巍. 神经免疫炎症与阿尔茨海默病 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(14):163-165.
- [29] RENARD D, WACONGNE A, AYRIGNA X, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(3):759-764.
- [30] GABBITA S P, SRIVASTAVE M K, SELAMI P, et al. Early intervention with a small molecule inhibitor for tumor necrosis factor- $\alpha$  prevents cognitive deficits in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 25(9):99.
- [31] 丁彬彬, 邬建民, 介勇, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义 [J]. 检验医学, 2016, 31(5):363-367.
- [32] 宋军营, 袁永, 张振强, 等. DOCK2 介导神经炎症与阿尔茨海默病 [J]. 现代免疫学, 2016, 36(3):257-260.
- [33] SZEKELY C A, TOWN T, ZANDI P P. NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease [J]. *Subcell Biochem*, 2007, 42:229-248.
- [34] BETTCHER B M, KRAMER J H. Longitudinal inflammation, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a mini-review [J]. *Clin Pharma*, 2014, 96(4):464-469.
- [35] SZEKEY C A, BREITNER J C, FITZPATRICK A L, et al. NSAID use and dementia risk in the cardiovascular health study: role of APOE and NSAID type [J]. *Neurology*, 2008, 70(1):17-24.
- [36] 罗小金, 林茂, 王春梅. 炎症反应在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2016, 16(1):119-122.
- [37] 李亭亭, 刘芳, 王方. 年龄相关性黄斑变性 with 阿尔茨海默病的相关 ANG 性 [J]. 眼科新进展, 2017, 37(12):1189-1192.
- [38] JATURAPATPORN D, ISAAC M C, MC CLEERY J, et al. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2:63-68.
- [39] 娄艳芳, 张秀君, 都文渊, 等. 补肾健脾方治疗轻、中度阿尔茨海默病的疗效及对血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(15):1646-1649.
- [40] 胡年春. 脑灵汤对阿尔茨海默病模型鼠脑内炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  mRNA 表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [41] 耿丽颖. 芹菜素对阿尔茨海默病模型大鼠 HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B 通路的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [42] 张会凯. 参归益智方对阿尔茨海默病模型大鼠 VEGF、P38MAPK 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.

(本文编辑:杨博)