

本文引用:郭珂一,李清华,柯尊记. 黄芪散对阿尔茨海默病的防治作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (5): 489-493. DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2020. 05. 021.

【综述】

## 黄芪散对阿尔茨海默病的防治作用研究进展

郭珂一<sup>1</sup>, 李清华<sup>1</sup>, 柯尊记<sup>1,2</sup>

(1. 桂林医学院广西脑与认知神经科学重点实验室, 广西 桂林 541004; 2. 上海中医药大学中西医结合研究院, 上海市健康辨识与评估重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)是最常见的中枢神经系统退行性疾病之一,主要临床表现为进行性记忆能力减退、失语、失认、失用、抽象思维障碍、计算能力障碍并可伴有人格和行为的改变等。AD的病理学特征是沉积在细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )形成的老年斑(SP)、细胞内磷酸化的微管 Tau 蛋白螺旋化聚集形成的神经原纤维缠结(NFT)和神经元丢失。由葛根、黄芪、桑白皮组成的黄芪散具有延缓AD的作用。葛根来源的小分子可改善AD大鼠的空间记忆能力,减少A $\beta$ 沉积和Tau蛋白磷酸化,抑制神经元凋亡;黄芪来源的小分子可保护大鼠海马神经元,减少细胞炎症因子的产生,抑制胶质细胞增生;桑白皮来源的小分子有清除自由基、抗炎、免疫调控等作用。本文就黄芪散防治AD的效果进行综述,旨在为AD的治疗提供一种新方法。

**关键词:** 阿尔茨海默病;黄芪; $\beta$ 淀粉样蛋白;氧化应激;抗炎作用

**中图分类号:** R741 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)05-0489-05

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的老年性神经退行性疾病。AD的临床表现主要为记忆障碍、认知障碍、失用、失语、人格行为改变等,通常隐匿起病,持续进行性发展<sup>[1-4]</sup>。AD患者的主要病理表现是脑体积缩小,脑质量减轻,脑沟更深更宽,脑回萎缩,特别是海马和颞叶皮质萎缩。典型的组织病理学特征是沉积在细胞外的老年斑(se-nile plaques, SP),细胞内聚集的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和神经元丢失伴随胶质细胞增生<sup>[5]</sup>。老年斑主要是在大脑皮质、海马和部分皮质下神经核等区域出现 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积形成, NFT主要是在大脑皮质和海马神经元内由过度磷酸化的微管 Tau 蛋白高度螺旋化聚集形成<sup>[6]</sup>。随着人口老龄化程度的增加,AD患者数量明显增多。AD的发病机制有淀粉样级联学说<sup>[7-8]</sup>、胆碱能学说、Tau蛋白学说<sup>[9]</sup>、自由基损伤学说<sup>[10]</sup>及炎症与免疫学说<sup>[11]</sup>等多种学说。AD分为家族性AD和散发性AD,家族性AD多在65岁前发病,为早发性AD,主要是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老素1(presenilin 1, PS1)和早老素2(presenilin 2, PS2)基因突变导致的发病<sup>[12-13]</sup>,占AD总人数的5%;散发性AD多在65

岁后发病,为迟发性AD,占AD总人数的95%。有研究发现,载脂蛋白E $\epsilon$ 4(apolipoprotein E $\epsilon$ 4, APOE $\epsilon$ 4)基因携带者为高危人群<sup>[14]</sup>。另外,年龄、受教育程度、饮食、吸烟、高血糖、高血脂等均是AD发病的危险因素<sup>[15]</sup>。

临床上用于改善AD患者认知功能减退的药物主要为:(1)乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetyl cholinesterase inhibitors, AChEIs),其可以抑制乙酰胆碱酯酶(acetyl cholinesterase, AChE)活性,增加中枢神经中乙酰胆碱含量;(2)N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂,其具有调节谷氨酸能神经递质活性的作用。但这些药物均无法阻止疾病进展<sup>[16-17]</sup>。我国研发的石杉碱甲是一种高效、高选择性、可逆的胆碱酯酶抑制剂,目前仅在中国市场可获得。以上这些药物可有效缓解患者临床症状,提高患者生活质量。

中医学中AD属于“痴证”、“呆证”、“神呆”、“呆病”、“善忘”、“虚劳”等范畴,中医药治疗AD具有丰富的经验,多种药物可缓解疾病症状。积雪草、川芎、当归、枸杞子等药物可通过降低A $\beta$ 水平、减少Tau蛋白过度磷酸化及抗氧化、抗应激、抗炎等途径缓解AD。中药复方当归芍药散、复方党参液、白虎汤及黄连解毒汤等可改善AD患者学习记忆能力;补肾方、调心方可调节脑内胆碱能神经系统,具有一定的胆碱能神经元保护作用。中药可通过多环节、多靶点作用于机体以达到防治疾病的作用。中药成分复杂,有效成分的作用机制通常不十分明确,在国际上的认同程度有待进一步提高。黄芪散是中

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2020. 05. 021

收稿日期: 2020-01-03

基金项目: 国家自然科学基金委员会面上项目(编号: 31271142)。

作者简介: 郭珂一(1989-),男,河南新乡人,硕士研究生在读,研究方向: 神经退行性疾病。

通信作者: 柯尊记(1963-),男,湖北郧西人,博士,教授,研究方向: 衰老相关的神经退行性疾病经分子学机制; E-mail: kezunji@shutcm.edu.cn。

医药治疗消渴的代表方之一,方中葛根具有生津止渴升阳的作用,黄芪有补气升阳,健脾利尿的作用;桑白皮有泻肺清热、清降肺气、利水消肿的作用;三药配伍,共奏益气健脾,养阴清热,生津止渴之效。葛根、黄芪和桑白皮的化学成分在神经保护中的作用有广泛研究,本文对黄芪散在防治AD方面的作用进行综述。

## 1 黄芪散的组方

黄芪散最早来源于《圣济总录》卷五十九·渴利门:黄芪(锉),桑根白皮(锉细各一两),葛根(锉二两)捣罗为散,每服三钱七,煎杀猪汤。澄清调下,不拘时。黄芪散主治三消渴疾,肌肤瘦弱,饮水不休,小便不止。葛根是豆科植物野葛的干燥根,有“千年人参”之美誉,性凉,味甘,辛,归肺、胃经。黄芪是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的根,性温,味甘,归脾、肺经。桑白皮是双子叶植物桑科桑除去栓皮后的干燥根皮,性寒,味甘,辛,归肺、脾经。黄芪散为消渴药方,葛根为君药,黄芪为臣药,桑白皮为佐药,黄芪性温桑白皮性寒,温寒相消,三药配伍,滋补阴虚,清热解毒,调理人体环境。

## 2 黄芪散的化学成分

现代科学研究揭示了黄芪散中3味中药所含有的化学成分。葛根主要成分有异黄酮类、葛根苷与香豆素类、三萜类、生物碱、碳水化合物、植物蛋白及矿物质等,具有抗氧化自由基、抗心律失常、降血脂、降血糖、降血压及预防骨质疏松等作用<sup>[18]</sup>。黄芪的主要成分有皂苷类、黄酮类、氨基酸类和多糖类等,具有利尿降压、扩张冠状动脉、改善心功能、解痉、降糖、抗衰老、提高免疫力等功能<sup>[19]</sup>。桑白皮的主要成分有黄酮类、香豆素类和芪类等,具有降压利尿、降糖、镇咳、祛痰、平喘、抗炎、抗癌等功能<sup>[20]</sup>。

**2.1 黄酮类** 黄酮类化合物是存在自然界,具有2-苯基色原酮结构的一类化合物,可源于谷物、槐米、蔬菜、向天果、陈皮等,主要有黄酮、黄酮醇、黄烷酮醇、异黄酮、异黄烷、查耳酮、橙酮、紫檀烷等<sup>[21-22]</sup>。黄酮类化合物有较强的抗氧化、抗自由基能力<sup>[23-25]</sup>,可调节代谢和激素分泌,抑制胶质细胞活化,起到保护神经元的作用<sup>[26-27]</sup>。

**2.2 多糖类** 多糖是一类天然的链状大分子物质,为单糖脱水缩合后由糖苷键连接成的聚合物,主要存在于高等植物和动物的细胞膜及微生物的细胞壁中。目前,从天然产物中已提取出300多种多糖类化合物,其具有多种生物活性作用,如抗肿瘤<sup>[28]</sup>、抗氧化<sup>[29-30]</sup>、抗炎<sup>[31]</sup>、抗病毒<sup>[32]</sup>、降血糖、降血脂、抗

衰老<sup>[33-34]</sup>、抗辐射<sup>[35]</sup>、抗凝血、提高免疫力<sup>[36-37]</sup>等。中国药品监督管理局有条件批准了甘露特钠胶囊上市注册申请,用于改善轻、中度AD患者的认知功能。该药是低分子酸性寡糖化合物<sup>[38]</sup>。

**2.3 芪类** 芪类化合物是含有二苯乙烯及其聚合物的一类物质的总称。在植物的正常组织中一般含量较低,主要位于植物木质部的薄壁细胞。当植物受到虫害、病菌感染或外界刺激时,受刺激组织的芪类会显著增加<sup>[39-40]</sup>。因此,天然芪类化合物很可能是植物的应激产物<sup>[41]</sup>。最早天然芪类化合物是1822年从大黄中提取出的<sup>[42]</sup>,目前已发现500多种芪类化合物,具有扩张毛细血管和冠状动脉、降血压<sup>[43]</sup>、抗菌<sup>[44-45]</sup>、抑制癌细胞<sup>[46-47]</sup>、抗变态反应、抑制血小板聚集、抗氧化<sup>[48]</sup>、降血脂、保肝等多种生理作用。

## 3 黄芪散在AD中的神经保护作用

古方黄芪散主治消渴<sup>[49]</sup>,可降低血糖,改善胰岛素水平,达到治疗糖尿病的作用。此外,黄芪散还具有多种疗效,可用于治疗肾病<sup>[50]</sup>、心肌病<sup>[51]</sup>等,可起到降血压、降脂、抗癌、抗炎、抗病毒等作用。黄芪散的抗炎症反应、抗氧化应激等作用也可对神经系统起保护作用。

**3.1 抑制A $\beta$ 沉积** A $\beta$ 是由 $\beta$ 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 $\beta$ -分泌酶<sup>[52-54]</sup>、 $\gamma$ -分泌酶水解产生的<sup>[55-56]</sup>。APP代谢可分为非A $\beta$ 生成途径和A $\beta$ 生成途径,生理状态下非A $\beta$ 生成途径占优势,AD患者是A $\beta$ 途径占优势。在非A $\beta$ 生成途径中,APP被 $\alpha$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶依次切割,产生不完整的A $\beta$ ,不具备形成淀粉样沉淀的能力。在A $\beta$ 生成途径中, $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶的活性增加,将APP切割成A $\beta$ 。AD患者的A $\beta$ 生成增多,聚集形成老年斑,A $\beta$ 清除和产生的平衡失调导致A $\beta$ 进行性积累,是AD的主要病理学特征之一。葛根素对AD大鼠的认知功能具有改善作用<sup>[57]</sup>,对A $\beta$ 所致神经元损伤有保护作用<sup>[58-60]</sup>。葛根素也能够提高A $\beta$ 所致AD小鼠的学习记忆能力<sup>[61]</sup>。葛根素还可提高AD大鼠的空间记忆功能,并对抗A $\beta$ 的神经毒性,作用机制可能是葛根素可抑制脑内神经元凋亡<sup>[62]</sup>。黄芪提取物可明显改善AD大鼠的空间记忆能力,抑制大鼠海马细胞内核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和caspase-3蛋白表达,减少NF- $\kappa$ B进入细胞核,阻止caspase-3转录激活,从而抑制神经元的凋亡<sup>[63]</sup>。白藜芦醇(桑白皮含有)能够提高AD大鼠的学习记忆能

力<sup>[64]</sup>。黄芪、葛根和桑白皮的这些化学成分可通过降低 A $\beta$  毒性、减少 A $\beta$  沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、促进细胞自噬、保护神经元等缓解 AD 临床症状,改善神经病理组织学改变。

### 3.2 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化,阻止 NFT 形成

NFT 的形成是 AD 神经组织病理学的另一个典型特征,由神经元内的过度磷酸化微管 Tau 蛋白高度螺旋化形成。主要存在于大脑皮质和海马,也常见于脑桥蓝斑、脑中缝核、杏仁核等部位,病情轻的患者可仅限于内嗅皮质和海马。NFT 主要在细胞体内产生,部分可扩展至近端树突干。葛根素可降低 A $\beta$ 1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞中的 Tau 蛋白磷酸化水平,并且能够减少 A $\beta$ 40/42 蛋白的表达<sup>[65]</sup>。研究发现,葛根素可明显降低 D-半乳糖导致的 AD 大鼠海马内 Tau 蛋白的磷酸化水平,增强胆碱乙酰转移酶活性<sup>[57,66]</sup>。

### 3.3 减轻神经炎症反应,抑制胶质细胞活化

AD 患者脑内广泛存在慢性炎症反应,A $\beta$  蛋白的病理性沉积能够激活星形胶质细胞和小胶质细胞<sup>[67]</sup>,产生各种炎症因子<sup>[68-69]</sup>,从而引发炎症免疫反应,炎症反过来又会导致 A $\beta$  沉积加重,形成恶性循环<sup>[70-73]</sup>,导致神经细胞丢失,因此,神经炎症在 AD 的发病过程中起重要作用<sup>[74]</sup>。黄芪甲苷对 AD 大鼠的神经元具有保护作用<sup>[75-76]</sup>,可改善认知功能障碍和脑内炎症反应<sup>[77]</sup>。在小鼠的侧脑室注射多糖溶液建立 AD 模型,黄芪甲苷灌胃可明显提高模型小鼠空间学习记忆能力,并能抑制小鼠脑内海马区小胶质细胞活化。白藜芦醇在防治 AD 方面的作用有较多的研究,白藜芦醇可抑制 AD 细胞模型的炎症反应<sup>[78]</sup>。葛根素可抑制痴呆大鼠海马神经元凋亡和海马区凋亡基因表达<sup>[79]</sup>。

### 3.4 抑制神经系统氧化应激损伤

氧化应激是 AD 发病机制之一。自由基是正常代谢的中间产物,可使细胞中的多种物质发生氧化,是未配对电子的原子或基团,常见的有活性氧(reactive oxygen species, ROS)和羟自由基,可造成细胞膜、蛋白质和 DNA 损伤,影响细胞正常生理功能<sup>[80]</sup>。氧化应激和 A $\beta$  沉积也可形成恶性循环,导致氧化应激加重及 A $\beta$  沉积增多。葛根素可缓解 APP/PS1 转基因小鼠脑内的氧化应激反应,改善模型小鼠的学习记忆能力<sup>[81]</sup>。葛根中的葛根黄酮能够降低 AD 小鼠血清中丙二醛水平,起到抗氧化自由基的作用<sup>[82]</sup>。黄芪甲苷可以通过抑制还原型辅酶 II 氧化酶亚基蛋白表达,降低脑内 ROS 生成,从而降低氧化应激水平,起到治疗 AD 的作用<sup>[83]</sup>。

## 4 结语

AD 是一种年龄相关的神经退行性疾病,随着年龄的增加发病率会逐渐上升。临床上 AD 的治疗主要是对症治疗,延缓 AD 进展。中药含多种成分,具有多系统,多环节,多靶点作用特性和优势。葛根、黄芪、桑白皮组成的黄芪散有多种成分具有延缓 AD 进展的作用。葛根来源的小分子可改善 AD 大鼠的空间记忆能力,减少 A $\beta$ 、Tau 蛋白沉积,抑制神经元凋亡;黄芪来源的小分子可保护大鼠海马神经元,减少细胞炎症因子产生,抑制胶质细胞增生;桑白皮来源的小分子有清除自由基、抗炎、免疫调控等作用。黄芪散可能是防治 AD 的有效药物。

### 参考文献:

- [1] WINBLAD B, AMOUYEL P, ANDRIEU S, *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for european science and society[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(5): 455-532.
- [2] ALAGIAKRISHNAN K, SANKARALINGAM S, GHOSH M, *et al.* Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Discov Med*, 2013, 16(90): 277-286.
- [3] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2018 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 367-429.
- [4] SELKOE D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure[J]. *Science*, 2002, 298(5594): 789-791.
- [5] TURNER P R, O'CONNOR K, TATE W P, *et al.* Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory[J]. *Prog Neurobiol*, 2003, 70(1): 1-32.
- [6] SELKOE D J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-766.
- [7] GOURAS G K, TAMPELLINI D, TAKAHASHI R H, *et al.* Intra-neuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(5): 523-541.
- [8] FRIEDRICH R P, TEPPER K, RONICKE R, *et al.* Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of abeta pathogenicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 1942-1947.
- [9] BAKOTA L, BRANDT R. Tau biology and tau-directed therapies for Alzheimer's disease[J]. *Drugs*, 2016, 76(3): 301-313.
- [10] SOLITO E, SASTRE M. Microglia function in Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 14.
- [11] HELMUTH L. New Therapies: new Alzheimer's treatments that may ease the mind[J]. *Science*, 2002, 297(5585): 1260-1262.
- [12] TANZI R E, BERTRAM L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective[J]. *Cell*, 2005, 120(4): 545-555.
- [13] IJIMA-ANDO K, IJIMA K. Transgenic drosophila models of Alzheimer's disease and tauopathies [J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(2/3): 245-262.
- [14] BRECHT J W. Neuron-specific apolipoprotein E4 proteolysis is

- associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice[J]. *J Neurosci*,2004,24(10):2527-2534.
- [15] DI MECO A, CURTIS M E, LAURETTI E, et al. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: mechanistic insights and new therapeutic opportunities[J]. *Biol Psychiat*, 2019, 87(9):797-807.
- [16] CHEUNG T S, SONG T H, NG T B, et al. Therapeutic effects of herbal chemicals in traditional chinese medicine on Alzheimer's disease[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(19):2392-2403.
- [17] HUANG Y, MUCKE L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cell*, 2012, 148(6):1204-1222.
- [18] 赖建有, 李兴波. 葛根的化学成分和药理作用和用途[J]. 农业与技术, 2018, 38(20):36.
- [19] 刘焰东, 蔡小丽, 张伟安. 中药黄芪的药理作用及临床应用效果研究[J]. 心电图杂志:电子版, 2019, 8(3):37-39.
- [20] 刘红森, 李艳玲, 黄志云. 桑白皮药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20):229-234.
- [21] 温燕梅. 黄芪的化学成分研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(6):879-883.
- [22] 汪小莉, 刘晓, 夏春燕, 等. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(19):3527-3534.
- [23] SONG H R, CHENG J J, MIAO H, et al. Scutellaria flavonoid supplementation reverses ageing-related cognitive impairment and neuronal changes in aged rats[J]. *Brain Injury*, 2009, 23(2):146-153.
- [24] ZHEN W U, CHEN Y S, WANG Q B. Antioxidant activity of total flavonoids from *alpinia katsumadai* hayata *in vitro* and *in vivo*[J]. *Herald Med*, 2011, 30:1406-1409.
- [25] 许晗, 尹伟伟, 丁鼎. 高山红景天总甙抗衰老作用机理的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(2):248-249, 252.
- [26] GUAN L P, LIU B Y. Antidepressant-like effects and mechanisms of flavonoids and related analogues[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 121:47-57.
- [27] 司建志, 王硕, 周小雷, 等. 中药黄酮类成分延缓衰老作用研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(5):734-736.
- [28] 张海莲, 高丽萍, 冷洪涛, 等. 枸杞多糖提取物对顺铂诱发大鼠肾毒性的影响[J]. 食品科学, 2012, 33(5):268-271.
- [29] 张晓京, 来丽娜, 张晓一, 等. 山茱萸多糖对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(7):759-764.
- [30] 张琨琨. 五味子多糖免疫调节及抗氧化功能研究[J]. 职业卫生与病伤, 2016, 31(1):54-57.
- [31] JI Y B, GAO S Y. Effects and mechanism of sargassum fusiforme polysaccharide on antitumor *in vitro*[J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2005, 9(34):190-192.
- [32] CLERCQ E D. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (Hiv) infection[J]. *Med Res Rev*, 2000, 20(5):323-349.
- [33] YU M S, WONG A Y, SO K F, et al. New polysaccharide from *nerium indicum* protects neurons via stress kinase signaling pathway[J]. *Brain Res*, 2007, 1153:221-230.
- [34] ISNARD N, FODIL B I, ROBERT A M, et al. Pharmacology of skin aging. Stimulation of glycosaminoglycan biosynthesis by L-fucose and fucose-rich polysaccharides, effect of *in vitro* aging of fibroblasts[J]. *Biomed Pharmacol*, 2004, 58(3):202-204.
- [35] LI X L, ZHOU A. Preparation of polysaccharides from *acanthopanax senticosus* and its inhibition against irradiation-induced injury of rat[J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 67(2):219-226.
- [36] LEIRO J M, CASTRO R, ARRANZ J A, et al. Immunomodulating activities of acidic sulphated polysaccharides obtained from the seaweed *ulva rigida* C. Agardh[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(7):879-888.
- [37] GAMAL-ELDEEN A M, AMER H, HELMY W A, et al. Chemically-modified polysaccharide extract derived from *leucaena leucocephala* alters raw 264.7 murine macrophage functions[J]. *Int Immunopharmacology*, 2007, 7(6):871-878.
- [38] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10):787-803.
- [39] JEANDET P D B, CONREUX A, et al. Biosynthesis, metabolism, molecular engineering, and biological functions of stilbene phytoalexins in plants[J]. *Biofactors*, 2010, 36(5):331-341.
- [40] TANG K, ZHAN J C, YANG H R, et al. Changes of resveratrol and antioxidant enzymes during UV-induced plant defense response in peanut seedlings[J]. *J Plant Physiol*, 2010, 167(2):95-102.
- [41] 赵艳敏, 郭燕, 尚冀宁. 芪类化合物的分布和生理活性[J]. 化工科技, 2015, 23(1):77-80.
- [42] GORHAM J, COUGHLAN S J. Inhibition of photosynthesis by stilbenoids[J]. *Phytochemistry (Oxford)*, 1980, 19(10):2059-2064.
- [43] SBARRA V, RISTORCELLI E, PETIT-TH VENIN J L, et al. *In vitro* polyphenol effects on activity, expression and secretion of pancreatic bile salt-dependent lipase[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2005, 1736(1):67-76.
- [44] LASTRA C, VILLEGAS I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(5):405-430.
- [45] LIU Z, ZHUANG C, SHENG S, et al. Overexpression of a resveratrol synthase gene (*pers*) from *polygonum cuspidatum* in transgenic *arabidopsis* causes the accumulation of trans-piceid with antifungal activity[J]. *Plant Cell Rep*, 2011, 30(11):2027-2036.
- [46] JANG M, CAI L, UDEANI G, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes[J]. *Science*, 1997, 275(5297):218-220.
- [47] 陈志强, 吴祖泽. 天然多羟基芪类化合物抗病毒及抗肿瘤活性的研究进展[J]. 中草药, 2003, 34(6):108-110.
- [48] AFTAB N, LIKHITWITAYAWUID K, VIEIRA A. Comparative antioxidant activities and synergism of resveratrol and oxresveratrol[J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(18):1726-1733.
- [49] 袁野, 刘瑞霞. 2型糖尿病胰岛素抵抗的中医认识[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(18):175, 181.
- [50] 马强, 程庆砾, 闫双通, 等. 古方黄芪散治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(1):20-23.
- [51] 陈艳芬. 黄芪散对糖尿病心肌病变的干预作用及其机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2009.
- [52] ALLINSON T, PARKIN E, TURNER A, et al. Adams family members as amyloid precursor protein alpha-secretases[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(3):342-352.

- [53] HUSSAIN I. Identification of a novel aspartic protease (asp 2) as beta-secretase[J]. *Mol Cell Neurosci*,1999,14(6):419-427.
- [54] SINHA S. Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain[J]. *Nature*,1999,402(6761):537-540.
- [55] STEINER H, WINKLER E, EDBAUER D, et al. Pen-2 is an integral component of the  $\gamma$ -secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin[J]. *J Biol Chem*,2002,277(42):39062-39065.
- [56] FRANCIS R, MCGRATH G, ZHANG J, et al. Aph-1 and Pen-2 are required for notch pathway signaling, g-secretase cleavage of bapp, and presenilin protein accumulation[J]. *Dev Cell*,2002,3:85-97.
- [57] 余玉玲,殷妮娜,韩永明,等. 葛根素对阿尔茨海默病模型大鼠嗅球内 Tau 蛋白过度磷酸化的影响[J]. *医药导报*,2017,36(7):741-745.
- [58] MASURKAR A V, DEVANAND D P. Olfactory dysfunction in the elderly: basic circuitry and alterations with normal aging and Alzheimer's disease[J]. *Curr Geriatr Rep*,2014,3(2):91-100.
- [59] ZHANG H Y, YI X N, LIU Y H, et al. The protective effect of puerarin on abeta(25-35)-induced Pc12 cell injury[J]. *J Chin Med Materials*,2010,33(5):763-767.
- [60] LIN F, XIE B, CAI F, et al. Protective effect of puerarin on beta-amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons[J]. *Arzneimittel Forsch*,2012,62(4):187-193.
- [61] 杨东旭,唐玉,胡小敏,等. 葛根素对  $\beta$ -淀粉样肽所致痴呆模型小鼠学习记忆的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2004,9(6):650-652.
- [62] 鲁国,闫福岭. 葛根素对  $A\beta_{25-35}$  所致阿尔茨海默病模型大鼠脑内神经元凋亡的影响[J]. *江苏中医药*,2005,26(4):53-55.
- [63] 高立威,单铁英,董洋,等. 黄芪提取物对老年痴呆大鼠 nf-Kb 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. *职业与健康*,2017,33(1):44-47.
- [64] 王景方,伊红丽,袁晓玲,等. 白藜芦醇对 AD 大鼠学习记忆能力和海马 P-Tau 表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*,2014,31(1):22-25.
- [65] 姚莹,包玉婷,吴阳升,等. 葛根素对  $A\beta_{1-42}$  诱导的 SH-SY5Y 细胞中 Tau 蛋白磷酸化水平及  $A\beta_{40/42}$  蛋白表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2016,21(11):1258-1262.
- [66] 闫福岭,王雅琼,鲁国,等. 葛根素对 Alzheimer 病大鼠海马 Tau 蛋白过度磷酸化及胆碱乙酰转移酶活性的影响[J]. *临床神经病学杂志*,2006,19(3):191-193.
- [67] 彭小松,陈晓春,黄俊山. 阿尔茨海默病炎症机制研究进展[J]. *实用老年医学*,2004,18(4):213-215.
- [68] BLOCK M L, HONG J S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration; multiple triggers with a common mechanism[J]. *Prog Neurobiol (Oxford)*,2005,76(2):77-98.
- [69] BLOCK M L, HONG J S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity[J]. *Biochem Soc T*,2007,35(Pt 5):1127-1132.
- [70] FRANCESCA A. Immune function of microglia[J]. *Glia*,2001,36(2):165-179.
- [71] PAPPOLLA M A, CHYAN Y J, OMAR R A, et al. Evidence of oxidative stress and in vivo neurotoxicity of  $\beta$ -amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Am J Pathol*,1998,152(4):871-877.
- [72] 吴思缈,周黎明. 阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的进展[J]. *四川生理科学杂志*,2009,31(1):36-39.
- [73] DARVESH A S, CARROLL R T, BISHAYEE A, et al. Oxidative stress and Alzheimer's disease; dietary polyphenols as potential therapeutic agents[J]. *Expert Rev Neurother*,2010,10(5):729-745.
- [74] GLASS C K, SAIJO K, WINNER B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration[J]. *Cell*,2010,140(6):918-934.
- [75] LI W Z, WU W Y, HUANG D K, et al. Protective effects of astragalosides on dexamethasone and  $A\beta_{25-35}$  induced learning and memory impairments due to decrease amyloid precursor protein expression in 12-month male rats[J]. *Food Chem Toxicol*,2012,50(6):1883-1890.
- [76] YOU Y, YAN L, HUANG L, et al. Anti-apoptosis effect of astragaloside iv on Alzheimer's disease rat model via enhancing the expression of Bcl-2 and Bcl-X1[J]. *Scand J Lab Anim Sci*,2010,37(2):75-82.
- [77] 李娟,常子嵩,姚遥,等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默病小鼠模型认知功能和脑内神经炎症的影响[J]. *南京中医药大学学报*,2018,34(6):597-601.
- [78] 刘彝. 白藜芦醇及花生根粗提物对星形胶质细胞的保护作用研究[D]. 广州:南方医科大学,2012.
- [79] 王文胜,王英杰,宋纯彦,等. 葛根素抑制痴呆大鼠模型海马神经元凋亡的研究[J]. *河北医科大学学报*,2013,34(7):753-756,869.
- [80] CAI Z, RATKA A. Oxidative stress and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease[J]. *Neuromol Med*,2011,13:223-250.
- [81] ZHOU Y, XIE N, LI L, et al. Puerarin alleviates cognitive impairment and oxidative stress in App/Ps1 transgenic mice[J]. *Int J Neuropsychoph*,2014,17(4):635-644.
- [82] 李昕,潘俊娴,陈士国,等. 两个品种葛根化学成分及体外抗氧化性的分析[J]. *中国食品学报*,2017,17(2):274-280.
- [83] 赵启跃,姚遥,郑萍,等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默症小鼠脑内氧化应激和 NADPH 氧化酶蛋白表达的影响[J]. *宁夏医科大学学报*,2018,40(11):1241-1244,1249.

(本文编辑:孟月)