

# 参枣健脑口服液对阿尔茨海默病模型小鼠的神经保护作用及机制<sup>Δ</sup>

金 銜<sup>1\*</sup>, 陈吉聪<sup>2</sup>, 辛玉英<sup>1</sup>, 肖洪贺<sup>2</sup>, 李 妍<sup>2</sup>, 邓 艳<sup>2</sup>, 杨静娴<sup>2#</sup>(1.大连市中心医院康复科, 辽宁大连 116000; 2.辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0836-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.12



**摘要** 目的 研究参枣健脑口服液(SZJN)对阿尔茨海默病(AD)模型小鼠的神经保护作用及机制。方法 将小鼠随机分为假手术组、模型组、盐酸多奈哌齐片组(0.65 mg/kg)和SZJN低、中、高剂量组(0.3、1.5、7.5 g/kg, 以生药量计), 每组12只, 雌雄各半。各组小鼠灌胃相应药物(假手术组和模型组小鼠灌胃等体积水), 每日2次, 连续28 d。在给药第15天时, 采用侧脑室注射 $\beta$ -淀粉样蛋白1-42( $A\beta_{1-42}$ )联合腹腔注射氢溴酸东莨菪碱复制AD小鼠模型。采用Morris水迷宫实验检测小鼠的学习记忆能力; 采用HE染色和Nissl染色检测小鼠脑组织病理学变化; 检测小鼠脑组织中丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的水平; 采用Western blot法检测小鼠海马组织中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化水平和脑源性神经营养因子(BDNF)的蛋白表达水平。结果 与假手术组比较, 模型组小鼠逃避潜伏期显著延长, 穿越平台次数和目标象限停留时间百分比显著减少( $P<0.01$ ); 脑组织中SOD水平以及海马组织中CREB蛋白磷酸化水平和BDNF蛋白表达水平均显著降低( $P<0.01$ ), MDA水平显著升高( $P<0.01$ ); 海马CA1区和皮层组织中神经细胞数量明显减少、排列杂乱且间隙大, 细胞核形状不规则且深染, 尼氏体模糊不清、排列疏松、数量减少。与模型组比较, SZJN各剂量组小鼠逃避潜伏期显著缩短, 穿越平台次数和目标象限停留时间百分比显著增加( $P<0.01$ ); SZJN高剂量组小鼠脑组织中上述指标水平均显著逆转( $P<0.01$ ), 脑组织病理损伤均得到改善。结论 SZJN可显著改善AD模型小鼠的学习记忆能力, 减轻脑组织病理损伤和氧化应激, 其作用机制可能与激活CREB/BDNF信号通路有关。

**关键词** 阿尔茨海默病; 参枣健脑口服液; 神经保护; 氧化应激; CREB/BDNF信号通路

## Neuroprotective effect and the mechanism of Shenao jiannao oral liquid on Alzheimer's disease model mice

JIN Xian<sup>1</sup>, CHEN Jicong<sup>2</sup>, XIN Yuying<sup>1</sup>, XIAO Honghe<sup>2</sup>, LI Yan<sup>2</sup>, DENG Yan<sup>2</sup>, YANG Jingxian<sup>2</sup>(1. Dept. of Rehabilitation, Dalian Central Hospital, Liaoning Dalian 116000, China; 2. School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the neuroprotective effects of Shenao jiannao oral liquid (SZJN) on Alzheimer's disease (AD) model mice and its mechanism. **METHODS** The mice were randomly divided into sham operation group, model group, Donepezil hydrochloride tablet group (0.65 mg/kg), SZJN low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.3, 1.5 and 7.5 g/kg, calculated by crude drug quantity), with 12 mice in each group, half male and half female. Each group was given relevant medicine (intragastric administration of water at constant volume in sham operation group and model group), twice a day, for consecutive 28 d. On the 15th day of administration, intracerebroventricular injection of  $\beta$ -amyloid 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) combined with intraperitoneal injection of scopolamine hydrobromide were used to induce AD model. Morris water maze was used to detect the learning and memory ability of mice. HE staining and Nissl staining were used to evaluate the pathological changes of brain tissue in mice. The levels of MDA and SOD in brain tissue of mice were detected. The phosphorylation level of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein (CREB) and expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampal tissues were detected by Western blot. **RESULTS** Compared with sham operation group, the escape latency of the model group was significantly prolonged, and the number of crossing the platform and the percentage of residence time in the target quadrant were significantly reduced ( $P<0.01$ ). The level of SOD in brain tissue, the phosphorylation level of CREB and the expression level of BDNF in hippocampus decreased significantly ( $P<0.01$ ), while the level of MDA increased significantly ( $P<0.01$ ). In hippocampal CA1 area and cortical tissue, nerve cells showed significantly decreased number, the disordered arrangement and large gap; the shape of nucleus was irregular and deeply stained, and Nissl body was blurred, loosely arranged and the number decreased. Compared with model group, the escape latency of mice in each dose group of SZJN was significantly shortened, and the times of crossing the platform and the percentage of residence time in the target quadrant were significantly increased ( $P<0.01$ ). Above indexes of brain tissue in mice were reversed significantly in SZJN high-dose group ( $P<$

<sup>Δ</sup> 基金项目:大连市科技创新基金项目(No.2018J13SN126)

\* 主管护师。研究方向:神经康复。E-mail:1127624034@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:神经药理学。E-mail:jing-xianyang63@126.com

0.01), and pathological damage of brain tissue was improved. **CONCLUSIONS** SZJN can significantly improve the learning and memory ability of AD model mice, and alleviate the pathological injury and oxidative stress of brain tissue, which may be related to the activation of CREB/BDNF signaling pathway.

**KEYWORDS** Alzheimer's disease; Shenzao jiannao oral liquid; neuroprotection; oxidative stress; CREB/BDNF signaling pathway

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,临床表现为记忆衰退、认知能力丧失和行为障碍<sup>[1]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )级联假说是目前公认的AD主要发病机制,该假说认为A $\beta$ 在大脑皮层和海马区异常沉积形成的老年斑对神经细胞具有不可逆的毒性作用,可造成海马神经元损伤,进而导致AD发生<sup>[2]</sup>。因此,减轻脑内神经损伤、改善脑内微环境对治疗AD具有重要意义。

环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)/脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号通路在神经元保护与再生、突触形成及学习记忆能力改善等方面均发挥着重要的调节作用,激活CREB/BDNF信号通路能够抑制AD病理微环境对海马神经元的损伤,发挥神经保护作用<sup>[3]</sup>。

参枣健脑口服液(Shenzao jiannao oral liquid, SZJN; 国药准字B20020138)由人参、酸枣仁、淫羊藿、熟地黄等9味中药组成,目前在临床上主要用于治疗神经衰弱引起的失眠多梦、神疲乏力等症。据报道,睡眠紊乱可加速脑内A $\beta$ 的沉积并诱导神经元的变性与丢失,从而诱导或加速AD的进程,故改善睡眠将有助于大脑神经损伤的恢复<sup>[4]</sup>。此外,相关研究表明,人参、酸枣仁、淫羊藿、熟地黄、天麻等中药及其有效成分均具有良好的神经保护作用<sup>[5-9]</sup>。但SZJN是否具有改善AD的作用还有待进一步研究。

基于此,笔者采用A $\beta$ <sub>1-42</sub>联合氢溴酸东莨菪碱制备AD小鼠模型,探讨SZJN对该模型小鼠的神经保护作用及其潜在的作用机制,以期对SZJN用于AD的临床治疗提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有:MS-1型水迷宫分析系统(成都仪器厂),Ti-S型荧光倒置显微镜(日本Nikon公司),MR-96A型酶标仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),UV-5600型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司),PowerPac Universal Power Supply型通用电泳仪、Trans-Blot SD型半干式蛋白转膜仪(美国Bio-Rad公司),SH-510型凝胶成像系统(杭州申花科技有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

SZJN(批号180301,含药量0.397 g/mL)购于吉林通化仁民药业股份有限公司;盐酸多奈哌齐片(批号1707043,规格10 mg/片)购于卫材(中国)药业有限公

司;Nissl染色试剂盒(批号C0117)、苏木素伊红染色试剂盒(批号C0105S)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(批号S0131S)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(批号S0101S)均购于上海碧云天生物技术有限公司;兔抗BDNF多克隆抗体(批号bs-0248R)、兔抗CREB多克隆抗体(批号bs-0035R)、兔抗磷酸化CREB(p-CREB)多克隆抗体(批号bs-0036R)、兔抗 $\beta$ -actin多克隆抗体(批号bs-0061R)和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗(批号bs-0294P-HRP)购于北京博奥森生物技术有限公司;氢溴酸东莨菪碱(批号S107418)购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司。其余试剂为实验室常用规格,水为纯净水。

### 1.3 动物

本研究所用动物为SPF级昆明小鼠,雌雄各半,体质量28~30 g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司,动物生产许可证号为SCXK(辽)2020-0001。本单位(辽宁中医药大学)使用实验动物的许可证号为SYXK(辽)2019-0004。本研究已通过辽宁中医药大学动物伦理审查,批号为SYXK(辽)2019-0004。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

将小鼠随机分为假手术组、模型组、盐酸多奈哌齐片组(0.65 mg/kg,剂量根据临床成人等效剂量换算而得,临用时以0.05%羧甲基纤维素钠溶液制成混悬液)和SZJN低、中、高剂量组(0.3、1.5、7.5 g/kg,以生药量计,中剂量根据临床成人等效剂量换算而得),每组12只,雌雄各半。各组小鼠灌胃相应药物(假手术组和模型组小鼠灌胃等体积水),每日2次,连续28 d。在给药第15天时,参考文献[10]方法复制小鼠AD模型:将小鼠麻醉后固定于脑立体定位仪上,将头顶部切口暴露前囟,参照Franklin和Paxinos小鼠立体定位图谱,以前囟为基准,向后0.2 mm、向右1.0 mm、深度2.5~3 mm钻开颅骨;模型组和SZJN各剂量组小鼠右侧脑室缓慢注入A $\beta$ <sub>1-42</sub>蛋白溶液(1  $\mu$ g/ $\mu$ L)3  $\mu$ L,注射速度为0.5  $\mu$ L/min,留针5 min,以保证A $\beta$ <sub>1-42</sub>充分扩散并减少回流;假手术组小鼠同法注入等体积生理盐水。术后,各组小鼠腹腔注射氨苄西林(100 mg/kg),每日2次,连续2 d,以预防感染。给药第22天,水迷宫实验开始前,模型组和SZJN各剂量组小鼠腹腔注射氢溴酸东莨菪碱(1 mg/kg),假手术组小鼠腹腔注射等量生理盐水,连续6 d。

### 2.2 Morris水迷宫实验

各组小鼠灌胃给药第22天时,进行Morris水迷宫实验,历时6 d;第1~5天为训练阶段,每天训练1次,每次



将各组小鼠从任意象限的中间处头朝桶壁放入水中,记录其60 s内找到逃生平台的时间(即逃避潜伏期),以评价其空间学习能力;如果小鼠在60 s内没有找到逃生平台,则由实验者引导其爬上平台,并停留10 s以加深记忆。第6天进行正式实验,逃生平台被置于与训练阶段相同的位置上,然后将各组小鼠从平台对侧象限头朝桶壁放入水中,记录各组小鼠的航行轨迹;撤去逃生平台,将小鼠从原平台对侧象限头朝桶壁放入水中,记录并计算120 s内其穿越平台次数和目标象限停留时间百分比,以评价其空间记忆能力。

### 2.3 取材

Morris水迷宫实验结束后,各组小鼠腹腔注射25%乌拉坦溶液进行麻醉并处死,剖取脑组织,部分置于预冷的磷酸盐缓冲液中暂时保存,备用。另取一部分,使用4%多聚甲醛溶液进行固定,随后置于30%蔗糖溶液中,于4℃条件下沉降过夜;次日,以冰冻包埋剂包埋,并置于-80℃条件下过夜,然后采用冰冻切片机对脑组织进行连续冠状切片(厚度为10 μm),再置于-80℃条件下冻存,备用。

### 2.4 大鼠脑组织病理学观察

**2.4.1 HE染色实验** 取“2.3”项下各组(SZJN低、中剂量组除外)小鼠脑组织切片依次用95%、80%、70%乙醇分别固定5 s,双蒸水润洗3次;以苏木素染液染色30 s,1%盐酸乙醇分化液分化5 s,双蒸水润洗3次;再放入氨水返蓝液中10 s,双蒸水润洗3次;以伊红染液染色5 s,流水冲洗,再分别用70%、80%、95%乙醇梯度脱水,晾干,中性树胶封片,置于显微镜下观察小鼠脑组织病理损伤情况并拍照记录。

**2.4.2 Nissl染色实验** 取“2.3”项下各组(SZJN低、中剂量组除外)小鼠脑组织切片置于焦油紫染液中,于37℃条件浸染10~30 min,经双蒸水润洗后,放入分化液中分化10~20 s,再以双蒸水润洗,直至在显微镜下观察其背景接近于无色时,以无水乙醇迅速脱水;经二甲苯透明、中性树胶封片后,置于显微镜下观察小鼠脑组织病理损伤情况并拍照记录。

### 2.5 小鼠脑组织中氧化应激指标水平的检测

取“2.3”项下各组(SZJN低、中剂量组除外)小鼠的脑组织,去除嗅球、小脑和脑干部分,保留大脑皮层和海马组织,合并后制成组织匀浆液,再根据试剂盒说明书方法操作,检测小鼠脑组织中SOD、MDA水平。

### 2.6 小鼠海马组织中CREB/BDNF通路相关蛋白表达水平检测

取“2.3”项下各组(SZJN低、中剂量组除外)小鼠脑组织,剥取海马组织,加入10倍量(mL/g)RIPA裂解液,提取总蛋白,经BCA法测定蛋白浓度后,加入上样缓冲液,煮沸,再进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜,在室温条件下以5%BSA封闭1 h,以TBST缓冲液清洗5 min×3次后,分别加入CREB、p-CREB、

BDNF一抗(稀释度均为1:300)和β-actin一抗(稀释度为1:500),置于4℃条件下孵育过夜;次日加入二抗(稀释度为1:500),于室温条件下孵育1.5 h;滴加ECL工作液,并以凝胶成像系统成像。采用Image J v1.8.0软件进行分析,以p-CREB蛋白与CREB蛋白灰度值比值表示CREB蛋白的磷酸化水平,以BDNF蛋白与内参β-actin蛋白的灰度值比值表示BDNF蛋白的表达水平。

### 2.7 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 SZJN对AD模型小鼠学习记忆能力的影响

与假手术组比较,模型组小鼠航行距离明显增加,逃避潜伏期显著延长( $P<0.01$ ),穿越平台次数和目标象限停留时间百分比显著减少( $P<0.01$ );与模型组比较,SZJN各剂量组和盐酸多奈哌齐片组小鼠上述指标水平均显著逆转( $P<0.01$ )。其中,SZJN高剂量组逆转效果最明显,故选择该组小鼠进行后续实验。各组小鼠定位航行实验轨迹典型图见图1,SZJN对AD模型小鼠学习记忆能力的影响结果见图2。

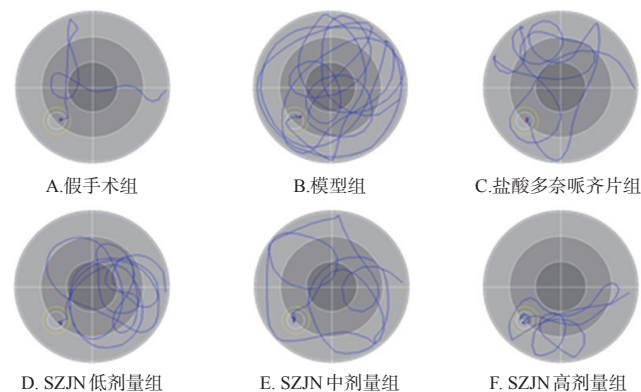
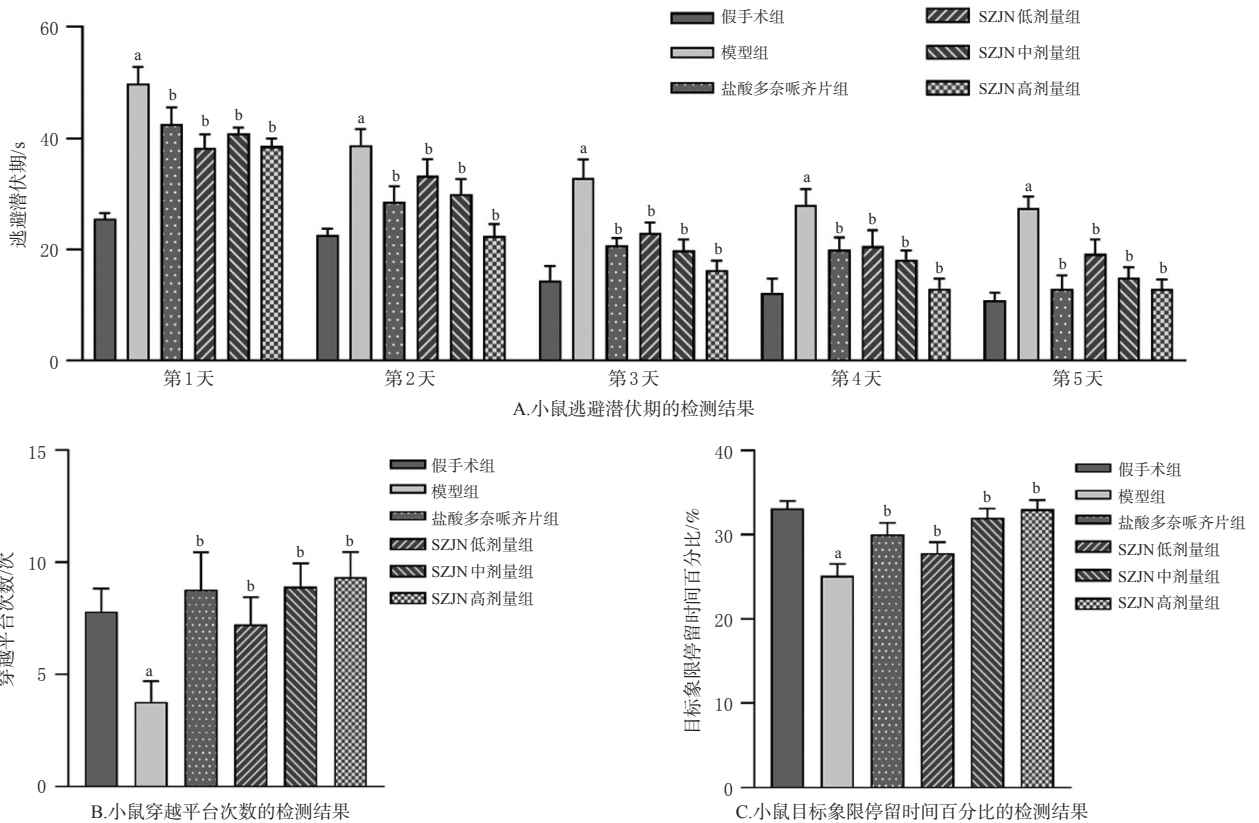


图1 各组小鼠定位航行实验轨迹典型图

### 3.2 SZJN对AD模型小鼠脑组织病理学的影响

由HE染色结果(图3A)可知,假手术组小鼠海马CA1区和皮层组织中神经细胞丰富、排列规律,细胞浆和细胞核着色均匀,细胞整体饱满、结构完整、轮廓清晰;模型组小鼠海马CA1区和皮层组织中神经细胞数量明显减少、排列杂乱且间隙大,细胞核形状不规则且深染;经SZJN和盐酸多奈哌齐片干预后,小鼠海马CA1区和皮层组织中神经细胞数量明显增多、排列较为规律,细胞浆和细胞核着色均匀,这提示小鼠脑组织结构得到明显改善。

由Nissl染色结果(图3B)可知,假手术组小鼠海马CA1区和皮层组织中的细胞排列整齐,尼氏体呈虎斑状或点状;模型组小鼠海马CA1区和皮层组织中的尼氏体模糊不清,排列疏松,数量减少;经SZJN和盐酸多奈哌齐片干预后,小鼠海马CA1区和皮层组织中的尼氏体数



a: 与假手术组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与模型组比较,  $P < 0.01$

图2 SZJN对AD模型小鼠学习记忆能力的影响

量增多,颜色加深,排列规则且紧密,这提示小鼠脑组织的病理损伤得到改善。

### 3.3 SZJN对AD模型小鼠脑组织中氧化应激指标水平的影响

与假手术组比较,模型组小鼠脑组织中MDA水平显著升高( $P < 0.01$ ),SOD水平显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,SZJN高剂量组和盐酸多奈哌齐片组小鼠脑组织中上述指标水平均显著逆转( $P < 0.01$ )。结果见图4。

### 3.4 SZJN对AD模型小鼠海马组织中CREB/BDNF通路相关蛋白表达的影响

与假手术组比较,模型组小鼠海马组织中CREB蛋白磷酸化水平和BDNF蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,SZJN高剂量组和盐酸多奈哌齐片组小鼠海马组织中上述指标水平均显著逆转( $P < 0.01$ )。结果见图5。

## 4 讨论

随着全球人口老龄化进程的加剧,AD的发病率呈逐年上升趋势。 $A\beta$ 异常沉积是AD的重要发病机制之一。 $A\beta$ 具有较强的神经毒性,能够诱发脑内炎症介质过量释放,进而导致神经元死亡、突触损伤等一系列病理改变,最终导致神经元丢失和大脑萎缩<sup>[11]</sup>。此外,胆碱能神经功能异常也是AD的重要发病机制之一,而目前经美国FDA批准的药物如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他

敏主要通过抑制胆碱酯酶活性来改善AD症状<sup>[12]</sup>,所以本研究采用侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 联合腹腔注射氢溴酸东莨菪碱建立AD小鼠模型,以较准确地模拟AD发病状态,并采用盐酸多奈哌齐片作为阳性对照药物<sup>[10]</sup>。

Morris水迷宫实验是评价学习和记忆能力的经典方法,本研究通过水迷宫实验发现,模型组小鼠逃避潜伏期显著延长,穿越平台次数与目标象限停留时间百分比显著减少,说明模型组小鼠的学习和记忆能力明显降低;经SZJN干预后,小鼠逃避潜伏期显著缩短,穿越平台次数与目标象限停留时间百分比显著增加,说明其学习记忆能力明显改善,其中高剂量组效果最佳。

进一步通过HE及Nissl染色发现,与假手术组比较,模型组小鼠海马细胞排列稀疏,尼氏体模糊不清,说明小鼠脑组织存在明显的病理损伤;经SZJN干预后,小鼠脑组织细胞形态明显改善,尼氏体排列整齐,说明SZJN明显减轻了小鼠脑组织的病理损伤。氧化应激是AD发病的重要机制之一,降低脑内氧化应激水平能一定程度缓解AD的发生与发展<sup>[13]</sup>。本研究发现,SZJN能明显提高AD模型小鼠脑组织中SOD水平,并降低MDA水平,说明SZJN能提高AD模型小鼠脑组织中自由基的清除能力,缓解脂质过氧化导致的神经损伤。

CREB是一种重要的核内转录因子,Ser133位点磷酸化的CREB具有转录活性<sup>[14]</sup>,增加p-CREB水平能促进其下游产物如B细胞淋巴瘤2、BDNF的表达,从而实



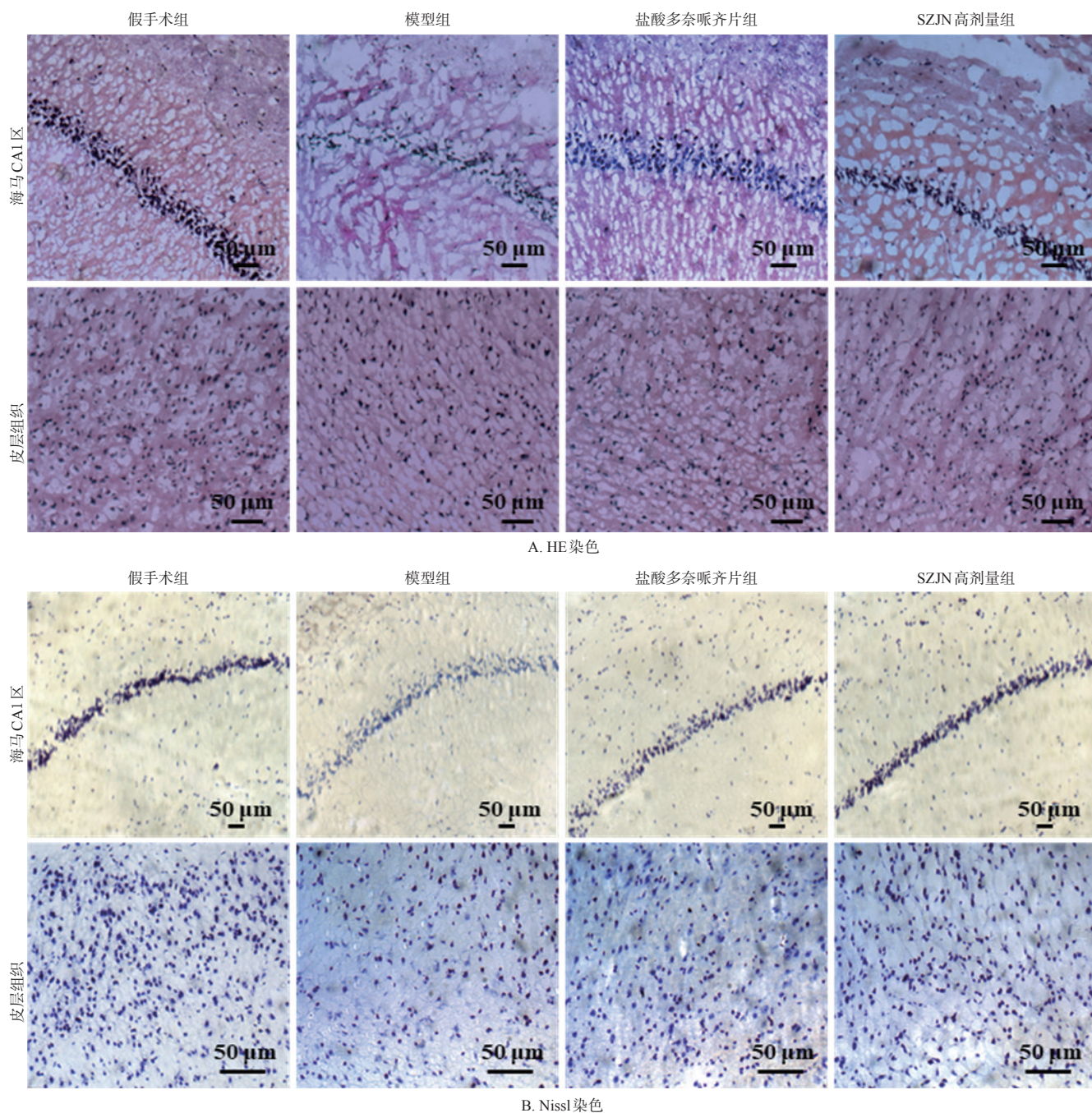
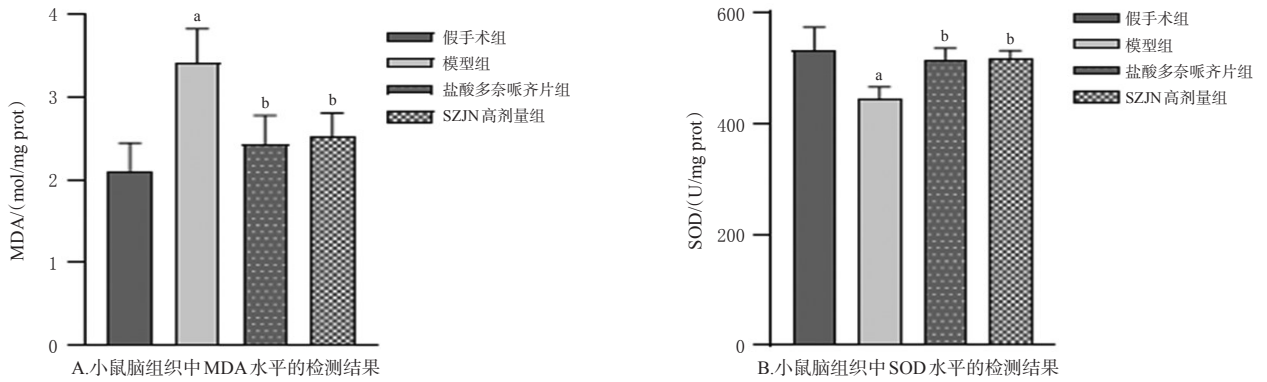


图3 SZJN对AD模型小鼠脑组织病理学影响的显微图

现对受损神经元的保护作用<sup>[15]</sup>。BDNF是CREB的下游产物,广泛分布于中枢神经系统,对神经元的存活、分化、生长发育具有重要作用,因此,激活CREB/BDNF通路是促进神经元存活的重要途径<sup>[16]</sup>。相关研究发现,β可降低神经元中BDNF表达水平,而增加BDNF水平可减轻β所致的神经元损伤<sup>[17]</sup>。本研究为探索SZJN的神经保护作用是否与CREB/BDNF信号通路有关,分别检测了各组小鼠海马组织中CREB蛋白磷酸化水平和BDNF蛋白表达水平。结果发现,与假手术组比较,模型组小鼠海马组织中CREB蛋白磷酸化水平和BDNF蛋白表达水平均显著降低;经SZJN干预后,小鼠海马组织中

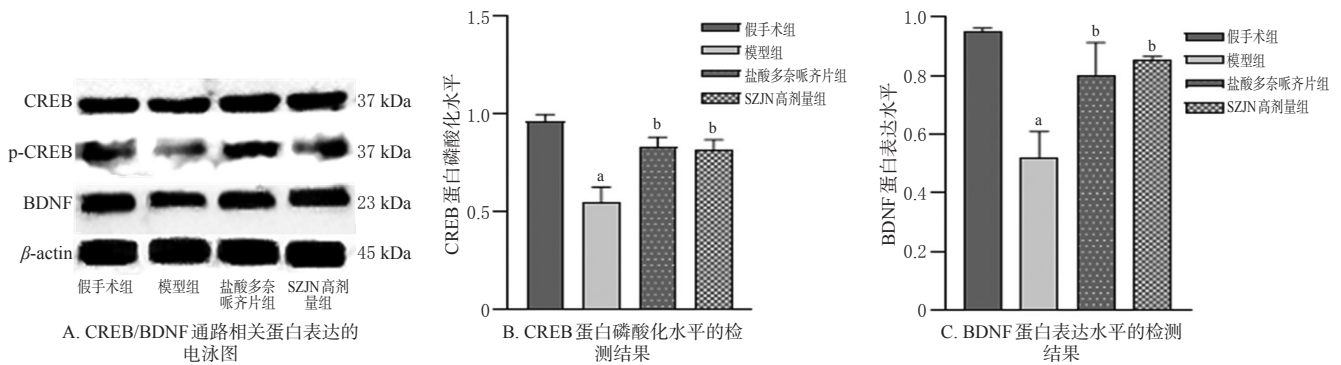
上述指标水平均显著逆转,说明SZJN的神经保护作用可能与激活CREB/BDNF信号通路有关。此外,文献报道显示,BDNF可抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的PC12细胞凋亡<sup>[18]</sup>,脑室注射BDNF可减轻脑缺血再灌注引起的大鼠脑内氧化应激和神经细胞凋亡<sup>[19]</sup>,过表达CREB可以减轻高浓度H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>所致的内皮细胞氧化损伤<sup>[20]</sup>。这说明CREB/BDNF信号通路与氧化应激可能存在某种内在联系,但具体的机制尚需进一步研究。

综上所述,SZJN可显著改善AD模型小鼠的学习记忆能力,减轻脑组织病理损伤和氧化应激,其作用机制可能与激活CREB/BDNF信号通路有关。



a: 与假手术组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与模型组比较,  $P < 0.01$

图4 SZJN对AD模型小鼠脑组织中MDA和SOD水平的影响



a: 与假手术组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与模型组比较,  $P < 0.01$

图5 SZJN对AD模型小鼠海马组织中CREB/BDNF信号通路相关蛋白表达的影响

### 参考文献

- [1] 田杰, 孙荣欣, 王萍, 等. 阿尔茨海默病的发病机制研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(27): 97-100.
- [2] ALSALAHAT I, AL-MAJDOUB Z M, TAHA M O, et al. Inhibition of aggregation of amyloid- $\beta$  through covalent modification with benzylpenicillin; potential relevance to Alzheimer's disease[J]. Biochem Biophys Res, 2021, 26: 100943.
- [3] HU Y, WEN Q P, LIANG W B, et al. Osthole reverses beta-amyloid peptide cytotoxicity on neural cells by enhancing cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(12): 1950-1958.
- [4] BENEDICT C, CEDERNAES J, GIEDRAITIS V, et al. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men[J]. Sleep, 2014, 37(1): 195-198.
- [5] 万茜淋, 吴新民, 刘淑莹, 等. 人参皂苷参与调控神经系统功能的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 230-235.
- [6] ZHANG M, QIAN C, ZHENG Z G, et al. Jujuboside A promotes  $A\beta$  clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease through activating Axl/HSP90/PPAR $\gamma$  pathway[J]. Theranostics, 2018, 8(15): 4262-4278.
- [7] XIAO H H, ZHANG M B, XU J T, et al. Icarisid II pro-
- [8] 胡鹏跃, 李国文, 谢燕. 熟地黄、石菖蒲防治阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 99-104.
- [9] 魏富芹, 黄蓉, 何海艳, 等. 天麻的药理作用及应用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(11): 72-76.
- [10] XIAO H H, LI H Y, SONG H P, et al. Shenao Jiannao oral liquid, an herbal formula, ameliorates cognitive impairments by rescuing neuronal death and triggering endogenous neurogenesis in AD-like mice induced by a combination of  $A\beta_{1-42}$  and scopolamine[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 112957.
- [11] KUKREJA L, KUJOTH G C, PROLLA T A, et al. Increased mtDNA mutations with aging promotes amyloid accumulation and brain atrophy in the APP/Ld transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 16.
- [12] FROZZA R L, LOURENCO M V, DE FELICE F G. Challenges for Alzheimer's disease therapy: insights from novel mechanisms beyond memory defects[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 37.

(下转第847页)