

专题——中药药效评价模型建立与实践

复方益智颗粒治疗老年性痴呆有效成分的文献研究

郝二伟^{1,2,3} 邓家刚² 侯小涛² 杜正彩² 吴航宣² 缪剑华³

(1 广西药用植物园, 南宁, 530000; 2 暨南大学生物医学工程博士后流动站, 广州, 510632;

3 广西中医药大学广西中药效筛选重点实验室, 南宁, 530001)

摘要 文章主要通过文献研究的方法,对复方益智颗粒治疗老年性痴呆的有效成分进行了归纳和分析。结果表明,人参皂苷 Rb₁、Rd、Re、Rg₁、Rg₂、Rg₃,能通过不同的分子机制对 Aβ 引起的神经细胞毒性起到抑制作用;三七皂苷 R₁、R₂、R₄、R₆、Fa,也具有减轻细胞对 Aβ 的神经毒性反应和促进细胞突起生长的作用,对老年性痴呆的病理发展有拮抗作用;绞股蓝皂苷 III、IV、XII、X、I、A-AH,可以明显提高模型小鼠的学习记忆能力,改善海马胆碱能系统功能,对诱导 Aβ 的 AD 细胞模型具有保护作用;淫羊藿苷对 Aβ₂₅₋₃₅ 所致神经细胞损伤具有保护作用,有利于老年性痴呆的治疗;原儿茶酸具有良好的神经保护作用;桑椹花色苷和氧化白藜芦醇都对神经系统有良好的保护作用。研究结果提示,皂苷类和黄酮类成分有可能是复方益智颗粒治疗老年性痴呆的物质基础,可为后续该制剂治疗老年性痴呆物质基础的研究奠定基础。

关键词 复方益智颗粒;阿尔茨海默症;有效成分

Literature Research of the Effective Components in Compound Yizhi Granule for the Treatment of Senile Dementia

Hao Erwei^{1,2,3}, Deng Jiagang², Hou Xiaotao², Du Zhengcai², Wu Hangxuan², Miao Jianhua³

(1 Guangxi Medicinal Botanic Garden, Nanning 530000, China; 2 The Post-Doctoral Research Station of Biomedical Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3 Guangxi Key Laboratory of Efficacy Screening of Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

Abstract This passage summarized and analyzed the effective ingredients of treating Alzheimer's disease of Fufang yizhi granule by literature research. The results showed that ginsenoside Rb₁, Rd, Re, Rg₁, Rg₂, Rg₃ of Panax ginseng C. A. may have inhibition effect on the nerve cell toxicity caused by protein Aβ by different molecular mechanism; notoginsenoside R₁, R₂, R₄, R₆, Fa could relieve cell response to neurotoxicity of Aβ, and promote the outgrowth of neurites, have antagonism on the pathological development of Alzheimer's disease; Gynostemma saponins III, IV, XII, X, I, A-AH could obviously enhance the ability of learning and memory of mouse, improve the function of the hippocampus cholinergic system, and had the protection effect in AD cell model induced by Aβ; icariin had the protection effect in AD cell model induced by Aβ, which benefited for the treatment of AD; protocatechuic acid, mulberry anthocyanins, oxysveratrol had the good protection effect on nervous system. The results of the study suggest that saponins and flavonoid are the main ingredients of Fufang yizhi Granule for treating Alzheimer's disease, which lays as foundation for the further study of this product on the material basis.

Key Words Fufang yizhi Granule, Alzheimer's disease; Effective compounds

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.001

老年性痴呆又称阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD), 是一种严重危害老年人身心健康的中枢神经系统退行性疾病, 临床表现为进行性记忆力减退、认知功能障碍、分析判断力下降、意识模糊和智力逐渐丧失, 最终导致生活不能自理^[1]。其特征性病理变化为大脑皮质萎缩, 并伴有 β-淀粉样蛋白沉积, 神经元纤维缠结, 大量记忆性神经元数目减少, 以及老年斑形成。AD 是现代最最常见的老年

性中枢神经系统疾病之一, 随着社会的发展和人口的老齡化, AD 的发病率不断增加^[2]。根据国际阿尔茨海默症联合会 (Alzheimer's Disease International, ADI) 发布的《2009 World Alzheimer Report》显示, 全球约有 3 600 万人患上阿尔茨海默症, 而且患者数量每 20 年将增长约 1 倍, 预计 2030 年将达到 6 600 万人, 2050 年约 1.15 亿人。另据 ADI 2010 年报道, 老年痴呆在全世界造成的社会成本超过世界 GDP

基金项目: 广西国际科技合作项目 (编号: 桂科合 1347004-16); 广西重点实验室建设项目 (编号: 15-140-31); 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设 (编号: CICAR2015-Z1)

通信作者: 邓家刚, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药药效筛选及中药基础理论研究, E-mail: dengjg53@126.com

的1% (6 040 亿美元)。2005 年我国流行病学调查结果显示^[3], 65 岁以上老年人的 AD 患病率为 4.8%, 且随着社会的发展而增加, 2010 年第六次全国人口普查中国 65 岁及以上老年人口已达 1.18 亿, 据此估计, 我国痴呆人数已达 570 万, 到本世纪中叶, 老年人口将增加到 4 亿, AD 患者也将接近 2 000 万。AD 已成为老年人严重的健康问题及严峻的社会问题, 引起世界各国的普遍关注。因此, 开发有效防治 AD 的药物, 对我国有深远的医学及社会意义。

1 复方益智颗粒组方

复方益智颗粒是中泰合作开发的针对老年性痴呆具有预防保健作用的中药保健产品, 处方由人参、绞股蓝、三七、淫羊藿、益智仁、桑椹 6 味中药组成, 已获得生产批文和国家发明专利。方中绞股蓝、人参为君, 补气养阴, 安神益智; 臣以三七、淫羊藿, 活血化瘀通脑脉, 补肾精、充脑髓; 佐以益智仁、桑椹加强补肾滋阴之力。全方共奏补气益智、活血化瘀, 滋补肝肾等多方面功效, 组方科学、标本兼顾。

2 人参中改善老年性痴呆的有效成分

人参 (*Panax ginseng* C. A. Mey.) 为传统的抗衰老药物, 具有大补元气, 复脉固脱, 补脾益肺, 生津止渴, 安神益智等功效, 临床常用于治疗老年性痴呆。人参皂苷类成分是人参的特征性成分, 目前已分离出 60 余种皂苷单体^[4]。近年来众多学者针对人参皂苷类成分 Rb₁、Rd、Re、Rg₁、Rg₂、Rg₃ 防治老年性痴呆的药效和作用机制开展了广泛深入的研究, 研究表明人参皂苷能通过不同的分子机制对 A β 引起的神经细胞毒性起到抑制作用。人参皂苷 Rb₁ 通过抗氧化^[5], 对抗 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经元凋亡^[6], 减少 A β 分泌及降低细胞内 ROS 和 Ca²⁺ 水平^[7-9], 下调 β -分泌酶及 PS-1 表达水平^[10-12], 促进神经元再生^[13], 减轻 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化^[14], 上调神经内肽酶表达^[15] 等减少 A β 产生或, 减轻 A β 所致神经细胞毒性的作用机制起到防治 AD 的作用。人参皂苷 Rd 可通过抑制神经元氧化应激损伤反应^[16], 减少过度磷酸化 Tau 蛋白的形成与沉积^[17], 起到减轻 A β 的神经细胞毒性作用。人参皂苷 Re 通过抗炎, 抑制钙超载, 保护线粒体功能, 拮抗 P 淀粉样蛋白的损伤等多个靶点起到防治 AD 的作用。人参皂苷 Rg₁ 通过抑制神经元凋亡^[18-21], 调节 β -分泌酶的活性^[22], 降低 tau 蛋白表达水平^[23], 保护线粒体功能^[24], 对抗 A β 的细胞毒性作用。人参皂苷 Rg₂ 具有保护 AD 模型海马神经元结构, 减少

APP 和 A β 表达的作用^[25-26]。人参皂苷 Rg₃ 可通过上调神经内肽酶表达, 抑制神经细胞凋亡^[27] 起到抑制 β -淀粉样肽神经毒性作用。

2 三七中改善老年性痴呆的有效成分

三七 (*Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen) 是我国著名的传统中药, 具有活血化瘀、消肿止痛等功效。皂苷是三七的主要有效成分之一, 迄今为止, 已从三七的不同部位分离得到 60 余种单体皂苷成分, 这些单体皂苷中也有很多与人参所含皂苷成分相同, 如人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rd、Re、Rg₁、Rg₂, 尤以人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 含量最高。除此以外, 也有一些是三七独有的皂苷类成分, 如三七皂苷 R₁、R₂、R₄、R₆、Fa 等。研究表明^[28], 三七皂苷可以有效地改善氧化损伤型 AD 大鼠脑能量代谢及线粒体功能, 从而用于 AD 的治疗。三七皂苷也具有减轻细胞对 A β 的神经毒性反应和促进细胞突起生长的作用, 对老年性痴呆的病理发展有拮抗作用^[29]。三七皂苷还可以下调快速老化痴呆模型小鼠 SAMP8 脑内 NF- κ B 转录因子 P50 的表达从而减少 APP 的生成, 亦通过升高快速老化痴呆模型小鼠 SAMP8 脑内 α -分泌酶的活性, 降低 β -分泌酶活性而减少 APP 代谢为 A β ^[30]。

3 绞股蓝中改善老年性痴呆的有效成分

绞股蓝 (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino) 作为五加科之外含有人参皂苷类化学成分的植物之一, 近 40 余年来, 国内外学者对绞股蓝化学成分及生物活性进行了广泛和深入地研究。文献报道绞股蓝主要含有皂苷类、黄酮类、糖类、萜类、有机酸、生物碱、氨基酸、蛋白质、脂肪等化学成分, 其中, 皂苷类为绞股蓝的主要活性成分^[31]。目前已分离出 140 多种皂苷, 被命名为绞股蓝皂苷 (Gps), 其中 III、IV、XII、X、I、A-AH 分别与人参皂苷 Rb₁、Rb₃、Rd、F₂、K 和 Rg₃ 为同物异名, 同一结构皂苷 XII 是人参皂苷 Rd 的 8 倍, 总皂苷含量是人参的 3 倍^[32]。绞股蓝对 A β 引起的动物学习记忆能力减退、海马神经元内异常表达细胞周期蛋白和钙稳态失衡有一定的逆转作用^[33]。绞股蓝皂苷还可以明显提高模型小鼠的学习记忆能力, 改善海马胆碱能系统功能; 促进体外培养的胆碱能神经元及其突起生长, 提高神经元的活性和 ChAT 表达, 并可有效抑制 A β ₁₋₄₀ 诱导的神经元 iNOS 表达和细胞凋亡, 对诱导 A β 的 AD 细胞模型具有保护作用^[34]。

4 淫羊藿中改善老年性痴呆的有效成分

淫羊藿 (*Epimedium brevicornu* Maxim.) 为我国传

统的补益中药,其化学成分主要为黄酮类化合物、多糖、木脂素等^[35],其中以黄酮类化合物淫羊藿苷含量较多,现已证明淫羊藿苷具有抗氧化、抗炎及植物雌激素样作用,而这些生物活性作用与神经功能维持密切相关,在治疗AD的中医方剂中淫羊藿也占有重要地位。研究表明^[36],淫羊藿苷能显著改善AD模型大鼠的学习记忆能力,其作用机制可能是通过抑制胶质细胞的增生活化、抑制炎症反应对神经细胞的损伤实现的。淫羊藿苷对 $A\beta_{25-35}$ 所致神经细胞损伤具有保护作用,有利于老年性痴呆的治疗^[37]。淫羊藿苷能够增强叠氮钠模型大鼠脑内线粒体活性,抑制 $A\beta$ 产生,增强神经营养因子表达^[38]。淫羊藿黄酮能改善APP转基因模型小鼠学习记忆能力和减少 $A\beta$ 经由淀粉源途径生成及含量^[39]。淫羊藿总黄酮可以通过调节Bcl-2、Bax蛋白表达来抑制细胞凋亡,改善AD大鼠模型的学习记忆能力^[40]。

5 益智仁中改善老年性痴呆的有效成分

益智仁(*Alpinia oxyphylla* Miq.)为中医临床治疗老年痴呆常用药材,具有暖肾固精缩尿、温脾止泻摄唾的功效。益智仁的化学成分主要为倍半萜类、二萜类、单萜类、黄酮类、二苯庚烷类、简单芳香族化合物及脂肪族化合物。倍半萜类为该植物的主要化学成分类型,并具有一定的生物活性。近年来关于益智仁提取物和化学成分的神经保护、提高学习记忆能力、抗氧化、抗衰老等方面具有药理作用,益智仁醇提物能够显著降低谷氨酸诱导的小鼠皮质神经元的凋亡,提高细胞生存能力^[41],益智仁中的原儿茶酸(PCA)能够显著降低H2O2诱导的PC12细胞损伤,能够通过降低内源性抗氧化酶的活性、抑制体内自由基的形成来实现其良好的神经保护作用,能够减少神经干细胞凋亡。Koo等^[42]发现益智仁水提物在能够剂量相关抑制 $A\beta$ 诱导的神经细胞死亡,能够减少小鼠局部缺血损伤诱导的神经元细胞死亡,使海马CA1区突触数目增加,从而发挥神经保护作用。

6 桑椹中改善老年性痴呆的有效成分

桑椹(*Morus alba* L.)具有滋阴补血、生津润燥的功效,用于肝肾阴虚、眩晕耳鸣、心悸失眠、须发早白、津伤口渴、内热消渴、肠燥便秘等病证。桑椹的主要活性成分为花色苷类化合物、白藜芦醇、芦丁、多糖等^[43]。现代药理研究表明,桑椹具有调整机体免疫功能、促进造血细胞生长、抗衰老、抗氧化、抗疲劳、降血糖、降血脂、降血压、护肝及抗HW病毒作

用、抗AIDS作用,在临床上应用很广,尤其是对老年病和延缓衰老有重要意义^[44]。桑椹花色苷和氧化白藜芦醇都对神经系统有良好的保护作用,桑椹提取物对过氧化氢环境中的PC12细胞的保护作用,发现提取物对模拟缺血、缺糖的PC12细胞有保护作用。研究表明^[46]富含花色苷的桑椹可以提升早衰老鼠的抗氧化能力和认知能力,有助于预防老年痴呆症。

7 展望

课题组前期研究已证实复方益智颗粒在动物与人体实验中均能改善老年性痴呆学习记忆功能障碍,能不同程度地对抗或减轻由 $A\beta$ 毒性导致的老年性痴呆样病理损害。我们从文献研究的角度对该制剂治疗老年性痴呆的物质基础进行了研究,结果表明皂苷类和黄酮类成分有可能是其治疗老年性痴呆的有效成分。课题组后期将开展该制剂的入血成分及其代谢产物进行分析和推测,最终明确其治疗老年性痴呆的物质基础,为该产品的质量标准提高及推广应用奠定基础。

参考文献

- [1] Perrin, Fagan, Holtzman. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease [J]. Nature, 2009, 461 (7266): 916-922.
- [2] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88 (4): 640-651.
- [3] Zhang ZX1, Zahner GE, Román GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu [J]. Arch Neurol, 2005, 62 (3): 447-453.
- [4] 王淑萍. 济泰片药效物质基础及药代动力学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [5] 杨鑫宝, 杨秀伟, 刘建勋. 人参皂苷类化学成分的研究[J]. 中国现代中药, 2013, 15 (5): 349-358.
- [6] 解霞. 人参皂甙Rb₁对 β -淀粉样蛋白诱导神经元凋亡的保护作用机制的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [7] 杨玲玲, 孙高英, 郝建荣, 等. 人参皂苷Rb₁对SweAPP_{SK}细胞保护作用的研究[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (24): 6187-6189.
- [8] 林智颖. 人参皂苷Rb₁通过抑制L-型电压门控钙通道的活性改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的海马神经元钙平衡紊乱[D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [9] 杨勤, 陈云波, 闫福曼, 等. 人参皂苷Rb₁对阿尔茨海默病模型细胞大电导钙激活钾通道变化机制的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27 (6): 599-605.
- [10] 方欣, 杨吉平, 高旭红, 等. 人参皂苷Rb₁对AD大鼠顶叶皮质 β -分泌酶及PS-1表达的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17 (5): 459-464.
- [11] 杨吉平, 赖红, 方欣, 等. 人参皂苷Rb₁对阿尔茨海默病大鼠海马结构 β -淀粉样蛋白表达的影响[J]. 中国组织化学与细胞化

- 学杂志,2008,17(4):301-305.
- [12]方欣,杨吉平,赖红. 人皂甙 Rb₁ 对老年性痴呆模型大鼠顶叶皮质 β -分泌酶及早老蛋白-1 表达的影响[J]. 解剖学杂志,2008,31(6):812-815.
- [13]于小琪,向君. 人皂甙 Rb₁ 对阿尔茨海默病模型鼠海马区神经元 NeuN 表达的影响[J]. 广东医学,2013,34(9):1335-1336.
- [14]宋锦秋,陈晓春,张箭,等. 人皂甙 Rb₁ 可通过 JNK/p38 MAPK 途径减轻 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的胎鼠皮层神经元 Tau 蛋白过度磷酸化[J]. 药理学,2008,43(1):29-34.
- [15]贾立云,潘晓华,刘晶,等. 人皂甙 Rb₁ 及 Rg₃ 上调神经内肽酶表达抑制 β -淀粉样肽神经毒性作用的研究[J]. 山东大学学报,2011,49(4):34-37.
- [16]刘娟芳. 人皂甙 Rd 对实验性阿尔茨海默病的保护作用及机制研究[D]. 西安:第四军医大学,2011.
- [17]李玲. 人皂甙 Rd 对阿尔茨海默病模型的神经保护作用及机制探讨[D]. 西安:第四军医大学,2012.
- [18]巩丽. 人皂甙 Rg₁ 对绝经后妇女阿尔茨海默病细胞模型的神经保护作用及机理研究[D]. 济南:山东大学,2010.
- [19]王晓英,陈霖,张均田. 人皂甙 Rg₁ 对 β 淀粉样肽(25-35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. 药理学,2001,36(1):1-4.
- [20]李玺,张欣,袁海峰,等. 人皂甙 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.
- [21]周雨苹,葛科立,陈文芳. 人皂甙 Rg₁ 对 A β ₂₅₋₃₅ 致小鼠海马神经元损伤保护作用[J]. 青岛大学医学院学报,2011,47(3):189-191.
- [22]陈丽敏. 人皂甙 Rg₁ 通过 PPAR γ 和 NF κ B 调节 β -分泌酶的活性减少 APP 酶切产物 β -淀粉样蛋白的生成[D]. 福州:福建医科大学,2009.
- [23]李玺,张欣,张智燕. 人皂甙 Rg₁ 对 AD 模型大鼠脑片 P-Tau、PKA 影响的实验研究[J]. 中国老年学杂志,2009,29(19):2468-2470.
- [24]吴佳莹,沈圆圆,朱闻杰,等. 人皂甙 Rg₁ 经线粒体通路抗 A β ₂₅₋₃₅ 致原代大鼠皮层神经元凋亡[J]. 浙江大学学报,2012,41(4):393-401.
- [25]王月华,贺晓丽,李晓秀,等. 人皂甙 Rg₁ 对快速老化小鼠肝脏线粒体的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2009,29(8):1897-1900.
- [26]宫志华,孙龙,赵晓娟,等. 人皂甙 Rg₂ 抗拟缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞 β 1-40 淀粉样蛋白聚集研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):78-80.
- [27]杨玲玲. 人皂甙 Rb₁ 及 Rg₃ 上调神经内肽酶表达抑制 β -淀粉样肽神经毒性作用的研究[D]. 济南:山东大学,2009.
- [28]王碧江,陈剑鸿,刘松青. 三七皂甙对氧化损伤大鼠脑能量代谢及线粒体呼吸功能的影响[J]. 第三军医大学学报,2004,26(5):399-401.
- [29]Lu ZhongPeng, Wang NaiPing, Zhong ZhenGuo. Protection of panax-notoginsengsaponins against NG108-15 cells in senile dementia model induced by amyloid beta-peptide₂₅₋₃₅ [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation,2004,34(8):7876-7878.
- [30]黄金兰. 三七总皂甙对快速老化痴呆模型小鼠 SAMP8 大脑 β 淀粉样蛋白代谢通路影响的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2013.
- [31]许泽龙,杨丰庆,夏之宁. 绞股蓝化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2013,25(8):1067-1069.
- [32]史琳. 绞股蓝的化学成分研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2010.
- [33]姚柏春,袁华,黄翔,等. 绞股蓝对海马注射 A β 1-40 大鼠脑内细胞周期蛋白表达和钙稳态变化的影响[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(8):1618-1622.
- [34]周卫华,谭莉明,米长忠,等. 绞股蓝皂甙对阿尔茨海默病小鼠海马胆碱能系统功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(22):4943-4945.
- [35]MENG F H, LI Y B, XIONG Z L, et al. Osteoblastic proliferative activity of Epimedium brevicornum Maxim [J]. Phytomedicine,2005,12(3):189-193.
- [36]甄瑾,李润今,王梅玲. 淫羊藿甙对阿尔茨海默病模型大鼠记忆能力及其海马内 GFAP、TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(2):192-194.
- [37]聂晶,罗勇,石京山. 淫羊藿甙对 A β ₂₅₋₃₅ 所致神经细胞损伤的保护作用研究[J]. 遵义医学院学报,2007,30(3):229-235.
- [40]张如意,张丽,艾厚喜. 淫羊藿甙对线粒体损伤模型大鼠脑内 β 淀粉样蛋白和神经营养因子的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(9):1285-1287.
- [41]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[J]. 中国科学技术大学学报,2008,38(4):439-448.
- [42]蒋淑君,杨丽娟,许勇,等. 淫羊藿总黄酮对痴呆模型大鼠学习记忆功能及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(23):3429-3432.
- [43]陈萍,王培培,焦泽滔,等. 益智仁的化学成分及药理活性研究进展[J]. 现代药物与临床,2013,28(4):617-620.
- [44]Koo B S, Lee W C, Chang Y C, et al. Protective effects of Alpinia oxyphylla Fructus (Alpinia oxyphylla Miq) water-extracts on neurons from ischemic damage and neuronal cell toxicity [J]. Phytother Res,2004,18(2):142-148.
- [45]陈诚,李洪波,杨欣. 等. 中药桑椹活性物质的研究进展[J]. 中药材,2010,10(33):1660-1663.
- [46]周昊. 桑椹子化学成分研究[D]. 南宁:广西大学,2007.
- [47]Shih PH, Chan YC, Liao JW, et al. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (Moru. s atropurpurea L.) and senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease [J]. The journal of nutritional biochemistry,2010,21(7):598-605.