

中药复方抗氧化治疗阿尔茨海默病

张立敏 安红梅

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海, 200032)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 诱导的氧化应激是其重要的发病因素。A β 通过与细胞表面的晚期糖基化终产物受体 (Receptor for Advanced Glycation end products, RAGE) 结合诱发氧化应激损伤; 也可以通过 A β 的第 35 位氨基酸残基蛋氨酸 (Met-35) 诱导氧化应激损伤; 还可以插入脂质双分子层, 催化自由基的产生, 导致氧化应激损伤, 参与 AD 发病。地黄饮子、左归丸、黄连解毒汤等经典方, 补肾益智汤、黄精地龙方、还脑益聪方等当代验方可抑制自由基的生成, 保护神经元免受氧化应激的伤害, 从而防治 AD。

关键词 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 氧化应激; 中药复方; 抗氧化

Anti-oxidative Chinese Herbal Formulas in Treatment of Alzheimer's Disease

Zhang Limin, An Hongmei

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease and its pathogenesis is related to oxidative stress induced by β -amyloid (A β). A β induces oxidative stress through three pathways, namely 1) binding to the receptor of advanced glycation end products (RAGE) on cell surface; 2) inducing oxidative stress by the 35th methionine residue (Met-35) of A β ; 3) catalyzing the synthesis of free radical by inserting into lipid bilayer. Some classic herbal formulas, such as Di-Huang-Yin-Zi Decoction, Zuo-Gui Pill and Huang-Lian-Jie-Du Decoction, as well as contemporary empirical herbal formulas including Bu-Shen-Yi-Zhi Decoction, Huang-Jing-Di-Long Decoction and Huan-Nao-Yi-Cong Decoction, can inhibit generation of free radical, protect neurons from oxidative stress damage and thus contribute to AD prevention and treatment.

Key Words Alzheimer's disease; β -amyloid; Oxidative stress; Chinese herbal formula; Anti-oxidation

中图分类号: R259 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.056

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是发生于老年和老年前期的中枢神经系统退行性病变, 其特征为进行性认知功能障碍和行为损害, 病理特征为 A β 沉积形成神经元斑块和高磷酸化 Tau 蛋白形成的神经元纤维缠结。AD 的发病与 A β 介导氧化应激 (Oxidative Stress, OS) 密切相关。我们对 A β 诱导氧化应激损伤在 AD 发病中的作用, 以及中药复方抗氧化治疗 AD 的作用进行阐述。

1 A β 诱导的氧化应激在 AD 中作用

A β 是由淀粉样前体蛋白 (Amyloid Precursor Protein, APP) 经 β -分泌酶和 γ -分泌酶水解产生。APP 是表达于神经元突触部位的膜蛋白, A β 片段位于其跨膜区域; 经酶水解后沉积的 A β 在 AD 的神经退行性病变中发挥着重要作用^[1]。氧化应激是指体内氧化和抗氧化系统失衡, 超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)

等抗氧化的活性降低, 活性氧自由基 (ROS)、活性氮自由基 (RNS) 等自由基的生成过多, 氧化作用强于抗氧化作用^[2]。A β 诱导的氧化应激与 AD 发病极为密切。

1.1 A β 通过 RAGE 诱导氧化应激 RAGE 是细胞表面受体, 能与 A β 特性结合; 通常表达在脑血管内皮细胞, 在小胶质细胞和神经元表面也有表达, 但表达量相对较低。AD 患者脑内 RAGE 受体数量增加^[3]。A β 低聚物与 RAGE 结合后, 通过活化 NADPH 氧化酶诱导 ROS 的产生。NADPH 氧化酶是脑血管内皮细胞和星形胶质细胞生成 ROS 的主要酶体, 在 A β 的激活下能迅速升高 ROS 水平。用 RAGE 抗体与 A β_{42} 竞争结合 RAGE, 能阻止 NADPH 氧化酶和 ROS 的产生^[4]。沉积在血管内皮细胞和星形胶质细胞周围的 A β 可通过与 REGA 结合诱发氧化应激, 损伤血脑屏障, 使脑灌流量降低, 加速神

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81470195); 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金项目 (编号: 2014XZ005A); 上海市中医药事业发展三年行动计划项目 (编号: ZY3-JSFC-2-2003)

作者简介: 张立敏 (1990.02—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医脑病的临床与基础研究, E-mail: 15922296017@163.com

通信作者: 安红梅 (1970.12—), 女, 医学博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医脑病的临床与基础研究, E-mail: lhsoatp@163.com

经退行性病变^[5]。

在 SD 大鼠侧脑室注入糖化的 A β (A β -AGE), 可检测到过度表达的 RAGE, 以及在 RAGE 介导下活化的下游分子 GSK、NF- κ B、p38; 用 RAGE 抗体能减轻 A β -AGE 诱导的大鼠认知功能障碍^[6]。活化后的 GSK、NF- κ B、p38 通路, 可导致 AD 的病理级联反应, 如 NF- κ B 核转位, 可诱导氧化应激, 介导炎症反应。总的来说 A β 与 RAGE 结合后, 不仅能透过血脑屏障, 损伤血管内皮细胞, 影响脑供血量; 还能进入神经元, 诱发氧化应激, 产生神经毒性, 损伤神经元, 从而加速了 AD 的进展。

1.2 A β 上的 Met-35 诱导的氧化应激 A β 的第 35 位氨基酸残基蛋氨酸 (Met-35) 对于 A β 诱导的氧化应激至关重要, 它能在电子传递链的作用下能引发自由基产生, 促进 APP 的表达、提高 β -分泌酶的活性, 导致 A β 聚集增多, 加速 AD 的发病^[7]。实验表明, 在 AD 转基因小鼠脑内, A β 诱导的氧化应激可导致蛋白质氧化和脂质过氧化, 其中 Met-35 的存在对 A β 诱导的氧化应激起到了关键作用^[8]; 当此氨基酸被亮氨酸代替, A β 诱导的氧化应激能力大大降低^[9]。

脑内 A β 上的 Met-35 极易被氧化, 在氧化过程伴随着大量的自由基产生, 加重了 A β 诱导的神经毒性。脑内的 Met-35 易从过氧化氢、金属离子等氧化物中得到 2 个电子被氧化成蛋氨酸亚砷 (MetO), 但可被蛋氨酸亚砷还原酶 (Msr) 逆转^[10]。MetO 还能被进一步氧化成蛋氨酸砷 (MetO₂), 该过程中有大量的 ROS 产生, 在体内是不可逆的; 虽然 MetO₂ 的生成需要高活化能, 但已发现它存在于 AD 患者脑中^[10-11]。体外研究发现, 用 A β_{1-42} 处理大鼠神经母细胞瘤细胞, A β_{1-42} 上被氧化的 Met-35 (Met35^{OX}) 能使 MsrA 基因表达上调, 从而减少了 ROS 的产生, 降低 A β_{1-42} 毒性^[12]。

1.3 A β 诱导的线粒体氧化应激损伤 A β 寡聚物可插入脂质双分子层, 在融合处形成 α -螺旋, 催化 ROS 的生产, 导致脂质过氧化和蛋白质氧化性损伤, 破坏细胞膜通透性^[13]。用 A β_{25-35} 处理人骨髓神经母细胞, 可导致大量的 ROS 在细胞内积累, 致使细胞活性下降、线粒体损伤、蛋白质氧化和脂质过氧化等为特征的神经毒性作用^[14]。A β 寡聚物能激活神经突触上的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, NMDA 受体与突触的可塑性和学习记忆密切相关; 过度活化的 NMDA 受体引起大量的 Ca²⁺ 内流和过量一氧化氮产生从而导致蛋白质和线粒体的功能

障碍^[15]。

升高 ROS 的和过量 Ca²⁺ 进入线粒体, 一方面可以进一步引起线粒体结构和功能受损; 另一方面可以刺激线粒体通透性转换孔 (MPTP) 的开放^[16]。MPTP 是存在于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体, 是进出线粒体膜的非特异性通道。Ca²⁺ 和 ROS 是 MPTP 的强大激活剂, 激活后 MPTP 成为非选择性的孔道, 引起线粒体进一步的损伤, 包括线粒体肿胀和膜破裂、氧化呼吸链活性降低、ROS 增加和细胞凋亡因子体释放^[17]; 最终导致突触数目减少和神经元死亡, 加剧 AD 病程的发展。

综上所述, A β 可以通过多个途径诱发氧化应激, 氧化应激时 A β 的生成增多, 糖基化和聚集进一步增强, 形成了 A β 与氧化应激间相互作用的一个正反馈活动, 从而加剧了 AD 的病情进展。

2 中药复方抗氧化治疗 AD

近几年来, 单味中药及其提取物抗氧化治疗 AD 的作用引起了广大学者的关注, 如银杏叶、人参、三七等抗氧化中药制剂已广泛用于 AD 的治疗。然而中医讲求辨证论治, 对 AD 的治疗主要采用复方, 因此总结了中药复方抗氧化治疗 AD 的进展, 以供临床和实验参考。

2.1 地黄饮子 出自《黄帝素问宣明论方》具有滋肾阴、补肾阳、开窍化痰的功效, 用于治疗肾精亏虚、髓海不足、痰浊阻窍的 AD。马涛等用地黄饮子灌胃于 APPsw/PS1 Δ E9 转基因小鼠, 可明显改善小鼠的学习记忆能力, 提高脑组织 SOD、GSH-PX 的活性, 降低 MDA 含量, 从而抑制 AD 小鼠脑内的氧化应激作用^[18]。成金枝等用 D-半乳糖腹腔注射复制 AD 动物模型, 地黄饮子治疗能显著提高 AD 大鼠血清总超氧化物歧化酶的水平, 降低脂质过氧化物的含量^[19]。周妍妍等研究显示, 地黄饮子含药脑脊液可上调 A β 损伤的 PC12 细胞 SODmRNA 的转录, 提高细胞对自由基的清除能力^[20]。李枝朝在临床中用地黄饮子辨证加减治疗老年性痴呆 18 例, 取得了较好的临床疗效^[21]。

2.2 补肾益智汤 补肾益智汤由熟地黄、黄芪、何首乌、白芥子、石菖蒲、党参、淫羊藿、天竺黄、当归、郁金、益智仁、枸杞子、丹参组成, 诸药合用补肾填精、益智醒脑。高虹用补肾益智汤治疗老年轻度认知障碍痴呆患者 46 例, 持续 3 个月的服药后, 患者的记忆水平、认知能力得到明显改善, 与治疗前相比血清 SOD 水平明显提高, MDA 水平明显降低; 提示此复方具有抗氧化, 延缓 MCI 向痴呆转化的进程。

2.3 补肾益智方 补肾益智方主要由蛇床子、枸杞子、人参、何首乌、牡丹皮、冰片等组成,有补肾生髓、益气养血、开窍醒神的功效,针对 AD 标本同治。补肾益智方含药血清能防止 $A\beta$ 损伤的 PC-12 细胞线粒体膜电位降低,从而防止线粒体的损伤,还能提高细胞的活性^[22]。用补肾益智方水提液灌胃东莨菪碱诱导 AD 小鼠,能增加 AD 小鼠血清 SOD 活力、降低 MDA 含量^[23]。

2.4 左归丸 左归丸出自《景岳全书》具有滋阴补肾、填精益髓的功效,切合 AD 肾精不足、脑髓失养、神机失用的关键病机。李美珍等采用腹腔注射 D-半乳糖和皮下注射三氯化铝的方法,复制 AD 大鼠模型;左归丸治疗能提高大鼠脑组织 SOD 的活性,降低 MDA 含量;提示左归丸具有提高机体的抗氧化能力,改善自由基代谢的作用。

2.5 黄精地龙方 黄精地龙方由黄精、地龙组成,具有补肾养阴、祛风通络的功效。肖移生等采用颈背部皮下注射 D-半乳糖联合腹腔注射东莨菪碱的方式,分别复制大小鼠 AD 模型,再用黄精地龙方治疗,其可改善 AD 大小鼠学习记忆能力,提高脑组织的 SOD、GSH-Px 活性,减少 MDA 含量^[24-25]。

2.6 还脑益聪方 还脑益聪方由制首乌、人参、石菖蒲、黄连、川芎组成,具有补益肾气、活血化痰的作用,用于肾气不足、血瘀痰阻之 AD。梁琳等在 SD 大鼠颈背部皮下注射 D-半乳糖,并用半高脂饲料喂食,制备认知障碍型大鼠;还脑益聪方治疗可提高海马组织 SOD 水平、降低 MDA 含量,增强血清和海马组织中总抗氧化力(T-AOC)和 GSH-PX 活性^[26]。王晓宁等通过 Morris 水迷宫实验,从老年大鼠中选出认知功能障碍的大鼠,然后用还脑益聪方灌胃;与老年模型组比较,还脑益聪方组海马区 $A\beta$ 的沉积量明显减少,血清与海马组织中 CAT、GSH 和 SOD 的活性提高,MDA 含量减低^[27]。田芳还用还脑益聪方灌胃于快速老化小鼠,发现此方可以增加小鼠海马和脑组织皮层中 SOD、GSH、GSH-PX 含量及活性,降低 MDA 含量;从而保护脑组织海马和结构形态^[28]。

2.7 通经补肾复方 通经补肾复方主要由淫羊藿、熟地黄、黄芪、水蛭等组成,具有补肾通经、益气养血的功效;能明显升高铝诱导的 AD 大鼠脑组织及血清中 SOD、GSH-Px 活性,降低 MDA 的含量;从而改善 AD 大鼠氧化应激状态,提高抗氧化能力,改善自由基在体内的过量代谢^[29]。

2.8 黑逍遥散 黑逍遥散由逍遥散加熟地黄而成,

能补脾疏肝、益气养血、填精益髓,用于肝郁脾虚、气血不足、髓海失养所致的 AD。吴红彦等研究发现黑逍遥散在氢溴酸东莨菪碱 AD 模型中能提高 AD 小鼠学习记忆能力,升高脑组织中 SOD 活性,降低 MDA 的含量;在 $A\beta_{25-35}$ 诱导 AD 模型中能提高 AD 大鼠血清和脑组织中 SOD 与 GSH-Px 活性、降低 MDA 含量;在 $A\beta_{25-35}$ 、 H_2O_2 损伤的 PC12 细胞中,黑逍遥散含药血清能不同程度保护 PC12 细胞,提高 T-SOD 活性,降低 MDA 含量^[30-32]。

2.9 黄连解毒汤 黄连解毒汤出自《外台秘要》为清热解毒的代表方,用于情志太过、饮食不节等原因所致的具有火热证候的 AD。黄连解毒汤能使 APP/PS1 双转基因的 AD 小鼠血清 SOD 活性提高、MDA 含量降低,其中黄连解毒汤中剂量组优于安理申阳性对照组^[33]。董秀等在 $A\beta$ 诱导 AD 模型中,黄连解毒汤可升高海马组织 SOD 活性,降低 MDA 含量。李根龙在临床中用黄连解毒汤加减治疗心火亢盛型老年性痴呆取得了很好的疗效^[34]。

2.10 丹黄通络胶囊 丹黄通络胶囊根据中医理论年老体衰、肝肾不足、气虚血滞的理论,用丹参、黄芪、银杏叶等药配伍,活血化瘀、益气通络、滋补肝肾。丹黄通络胶囊能提高 D-半乳糖所致痴呆小鼠的学习记忆能力,增加脑组织中 T-AOC、CAT 和 SOD 的活性,降低 MDA 和谷氨酸的含量^[35]。丹黄通络胶囊还能使 $A\beta_{25-35}$ 所致的 AD 大鼠脑组织内 MDA 含量明显降低、SOD 活性则明显升高,也能使大脑皮质和海马 $A\beta_{1-40}$ 的表达降低^[36]。

3 讨论

$A\beta$ 诱导的氧化应激是 AD 发病的重要因素,诱导生成的自由基可以造成一系列病理级联反应,产生神经毒性,损伤神经元,加速 AD 的进展。大量的临床治疗和实验研究证明了中药复方能有效的抑制自由基的生成,保护神经元免受氧化应激的伤害,从而防治 AD。但中药复方是基于中医辨证论治基础上形成的,其组成和用量有很大差异,再加上中药成分的复杂性,作用靶点的多样性,给中药复方抗氧化治疗 AD 的实验研究和临床推广带来了巨大的困难。因此,如何建立一个科学、有效、统一的 AD 抗氧化疗效评价系统,如何运用现代科学的方法靶向追踪中药复方的治疗作用,有待进一步的研究和开发。

参考文献

- [1] Mohamed T, Shakeri A, Rao PP. Amyloid cascade in Alzheimer's disease; Recent advances in medicinal chemistry[J]. Eur J Med Chem, 2016, 113: 258-272.

- [2] Sultana R, Butterfield D A. Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(1): 341-353.
- [3] Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, et al. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 67-76.
- [4] Askarova S, Yang X, Sheng W, et al. Role of A-receptor for advanced glycation endproducts interaction in oxidative stress and cytosolic phospholipase A 2 activation in astrocytes and cerebral endothelial cells[J]. Neurosci, 2011, 199: 375-385.
- [5] Di Marco L Y, Venneri A, Farkas E, et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease—a review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles[J]. Neurobiol Dis, 2015, 82: 593-606.
- [6] Chen C, Li X H, Tu Y, et al. A-AGE aggravates cognitive deficit in rats via RAGE pathway[J]. Neurosci, 2014, 257: 1-10.
- [7] 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.
- [8] Butterfield D A, Galvan V, Lange M B, et al. In vivo oxidative stress in brain of Alzheimer disease transgenic mice: requirement for methionine 35 in amyloid β -peptide of APP[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(1): 136-144.
- [9] Sultana R, Robinson RA, Lange MB, et al. Do proteomics analyses provide insights into reduced oxidative stress in the brain of an Alzheimer disease transgenic mouse model with an M631L amyloid precursor protein substitution and thereby the importance of amyloid-beta-resident methionine 35 in Alzheimer disease pathogenesis? [J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 17(11): 1507-1514.
- [10] Friedemann M, Helk E, Tiiman A, et al. Effect of methionine-35 oxidation on the aggregation of amyloid- β peptide[J]. Biochem Biophys Rep, 2015, 3: 94-99.
- [11] 王超, 姜亮, 王勇, 等. 蛋氨酸亚砷还原酶的结构特征及与神经退行性疾病的关系[J]. 中国科学: 化学, 2014, 44(4): 586-600.
- [12] Misiti F, Clementi ME, Giardina B. Oxidation of methionine 35 reduces toxicity of the amyloid beta-peptide (1-42) in neuroblastoma cells (IMR-32) via enzyme methionine sulfoxide reductase A expression and function[J]. Neurochem Int, 2010, 56(4): 597-602.
- [13] Butterfield DA, Swomley AM, Sultana R. Amyloid β -peptide (1-42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: importance in disease pathogenesis and progression[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(8): 823-835.
- [14] Lee C, Park GH, Lee SR, et al. Attenuation of amyloid-induced oxidative cell death by sulforaphane via activation of NF-E2-related factor 2[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 31350.
- [15] Götz J, Eckert A, Matamalas M, et al. Models of $A\beta$ toxicity in Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(20): 3359-3375.
- [16] Singh BK, Tripathi M, Pandey PK, et al. Alteration in mitochondrial thiol enhances calcium ion dependent membrane permeability transition and dysfunction in vitro: a cross-talk between mtThiol, Ca^{2+} , and ROS[J]. Mol cell biochem, 2011, 357(1-2): 373-385.
- [17] Du H, Yan SS. Mitochondrial permeability transition pore in Alzheimer's disease: cyclophilin D and amyloid beta[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(1): 198-204.
- [18] 马涛, 闫妍, 张允岭, 等. 补肾填精法对阿尔茨海默病小鼠 PI3K/Akt 通路激活及氧化应激的影响[J]. 北京中医药, 2014, 33(7): 492-495.
- [19] 成金枝, 张俊龙, 郭蕾. 地黄饮子对 Alzheimer's disease 和 Parkinson's disease 大鼠 T-SOD、LPO 的影响[J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 926-927.
- [20] 周妍妍, 姚辛敏, 何秀丽, 等. 地黄饮子对 $A\beta$ 诱导的 PC12 细胞 SODmRNA 表达影响的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(6): 704-706.
- [21] 李枝朝. 地黄饮子治疗老年痴呆症 18 例[J]. 四川中医, 2011, 29(2): 89-89.
- [22] 程淑意, 陈云波, 王靖吉. 补肾益智方含药血清保护 $A\beta_{(25-35)}$ -3 损伤 PC12 细胞的实验研究[J]. 新中医, 2010, 42(5): 102-104.
- [23] 侯雪芹, 陈云波, 程淑意, 等. 补肾益智提取物对 AD 小鼠空间学习记忆及氧化应激-凋亡相关机制的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1640-1643.
- [24] 肖移生, 曾元凤, 徐明璟, 等. 黄精地龙方抗老年痴呆小鼠的研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 152-154.
- [25] 肖移生, 曾元凤, 欧阳厚淦, 等. 黄精地龙方对老年痴呆大鼠行为认知及脑胆碱能系统的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 146-148.
- [26] 梁琳, 田芳, 刘剑刚, 等. 还脑益聪方对 D-半乳糖结合半高脂饲料致认知障碍模型大鼠学习记忆和抗氧化作用的影响[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(11): 867-871.
- [27] 王晓宁, 刘剑刚, 刘美霞, 等. 还脑益聪方对老龄认知障碍大鼠氧化应激和抗衰老指标作用的研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(11): 820-825.
- [28] 田芳, 梁琳, 刘剑刚, 等. 还脑益聪方对快速老化小鼠脑组织氧化应激及炎症因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(11): 752-754.
- [29] 程书珍, 刘恒, 王晓梅, 等. 通经补肾复方对阿尔茨海默病模型大鼠氧化应激的影响[J]. 天津医药, 2012, 40(9): 919-922.
- [30] 吴红彦, 王彩霞. 黑逍遥散对 AD 小鼠学习记忆及抗氧化能力的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(1): 9-12.
- [31] 李海龙, 王虎平, 刘建鸿, 等. 黑逍遥散对 $A\beta_{(25-35)}$ 诱导 AD 大鼠模型脑组织和血清 SOD, GSH-Px 及 MDA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 186-189.
- [32] 吴红彦, 邓健男, 李海龙, 等. 黑逍遥散含药血清对 PC12 两种 AD 模型的 LDH、T-SOD、MDA 的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(9): 75-77.
- [33] 邱昕, 陈国华, 汪戩, 等. 黄连解毒汤对 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病小鼠自由基代谢及海马区病理形态学影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1379-1382.
- [34] 李根龙. 辨证分型治疗老年痴呆 120 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(4): 9-10.
- [35] 周杨, 冉春雷, 程正祥. 丹黄通络胶囊的药效学实验研究[J]. 西南国防医药, 2011, 21(9): 947-949.
- [36] 张小毅, 李生莹, 詹合琴. 丹黄通络胶囊对 $A\beta_{(25-35)}$ 致阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(4): 359-361.