

综 述

阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展

张琳琳^{1,2} 宋宛珊² 王 凯¹ 孙伟明¹ 王一夫¹

(1 天津中医药大学, 天津, 300193; 2 天津中医药大学第二附属医院, 天津, 300150)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)是一种病因及发病机制尚未完全阐明的神经退行性疾病,其表现为记忆力下降和日常行为能力的丧失、认知障碍和人格改变。有关其发病机制众说纷纭,包括与微环境相关的 A β -淀粉样肽级联假说、胆碱能损伤学说、免疫异常学说等,与神经元相关的 Tau 蛋白假说、神经细胞凋亡学说等,与基因相关的载脂蛋白 $\epsilon 4$ 基因、早老素 1 和早老素 2 基因、淀粉样前体蛋白基因等;其药物治疗有西药治疗,包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、减少 β -淀粉样蛋白(A β)的产生、沉积药物、抗氧化剂等;中药治疗,包括补虚类药物、活血化瘀药、化痰平喘药等。本文就几年来国内外 AD 病的发病机制和治疗药物的研究进展进行综述。

关键词 阿尔茨海默病;发病机制;药物治疗;研究进展;综述

Progress in Mechanism of Pathogenesis and Medical Treatment of Alzheimer's Disease

Zhang Linlin¹, Song Wanshan², Wang Kai², Sun Weiming², Wang Yifu²

(1 The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;

2 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract Alzheimer's disease (Alzheimer disease, AD) is a neurodegenerative disease of which etiology and pathogenesis has not been fully elucidated. Its symptoms are decreased memory and daily behavior capacity loss, cognitive impairment and personality changes. The pathogenesis are divergent, including micro environment related A beta amyloid cascade hypothesis, cholinergic damage theory, the abnormal immune theory, associated with neuronal Tau protein hypothesis, neural cell apoptosis theory, genes associated with apolipoprotein epsilon 4 gene, presenilin 1 and presenilin 2 gene and amyloid precursor protein gene. The western medicine treatment includes acetylcholinesterase inhibitor, reduced beta amyloid (A beta) generation, drug deposition, antioxidants and others. The traditional Chinese medicine treatment includes tonic drugs, living blood stasis drugs, eliminating phlegm and relieving asthma drugs. This article reviews the research progress of the pathogenesis and drug treatment of AD in recent years at home and abroad.

Key Words Alzheimer's disease; Pathogenesis; Drug therapy; Research progress; Review

中图分类号:R277.7;R749.1+6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.058

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD),俗称老年性痴呆,是一种起病隐匿的中枢神经系统退行性疾病,临床上以记忆障碍、失语、失用、失认以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征。根据 AD 联盟组织的统计数据,在发达国家 65 岁以上的人群中,有 13% 的人遭受着老年性痴呆带来的痛苦,并且 AD 已成为这个年龄段人群的第五大杀手。截至 2015 年全球已有约 4 680 万人罹患老年痴呆,8 180 亿美元用于 AD 的治疗^[1],而据世界卫生组织(WHO)估计,到 2050 年 AD 患者将接近 1.14 亿^[2],给全世界带来越来越沉重的社会和经济负担。但迄今为止 AD 的发病机制尚未完全阐明,而 AD 的治疗

尚不理想,基于以上背景,本文将近年来国内外对 AD 发病机制及治疗药物的研究综述如下。

1 AD 发病机制

1.1 与微环境相关

1.1.1 A β -淀粉样肽级联假说 A β 是由 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid Precursor Protein, APP)水解产生的一种小分子多肽,在人体中存在着 A β 生成和降解的动态平衡机制,而 AD 早期患者脑中的 A β 由于 APP 基因突变或降解 A β 的酶功能异常等过量聚集沉淀于神经元胞质中,可诱发多效应的级联毒性反应。沉积的 A β 可引发突触改变、Tau 蛋白异常磷酸化、递质丢失从而导致记忆功能障碍^[3];可使神经

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81202654)——益肾化浊法通过 ng1 基因竞争性调控 NSCs 向神经元分化及其表观遗传学机制研究;国家中医药管理局项目(编号:SATCM-2015-BZ273)——中医治未病实践指南-早期记忆力减退

作者简介:张琳琳(1984.07—),女,医学硕士,医师,研究方向:中西医结合治疗脑血管病的临床与基础研究,E-mail:zllcr@163.com

胶质增生、产生大量自由基,造成神经毒性^[4];甚至通过线粒体途径诱发凋亡因子,最终引起细胞凋亡^[5]。研究发现^[6-7],A β 能诱导 Ca²⁺ 内流,导致 Ca²⁺ 稳态失调,胞内钙超载可促进脂质过氧化和自由基生成,增加细胞对氧化应激和兴奋性毒性的易感性,从而可以加剧细胞损伤。因此本假说的核心内容则是 A β 的异常沉积。

1.1.2 胆碱能损伤学说 主要位于基底核、斜角带核和内侧隔核的正常基底前脑的胆碱能神经元可以合成大量乙酰胆碱(Ach),并经投射纤维输送至大脑皮质和海马。Ach 是人类记忆的痕迹,胆碱能系统受损,则全面影响人类的学习和记忆等功能。而 AD 患者胆碱能缺陷^[8],胆碱能神经元丢失^[9],胆碱能相关合成酶活性降低,乙酰胆碱的合成、存储以及释放减少,且乙酰胆碱受体数目减少,这些都使其产生学习、记忆、认知方面的多种障碍^[10]。

1.1.3 免疫异常学说 McGeer 等^[11]首先提出 AD 的发病机制可能是由于脑内过度激活了炎性反应,患者过强的免疫反应错误地攻击了自身的神经元,致其损伤和死亡。激活的星形胶质细胞、小胶质细胞以及炎性反应分子及相关信号通路主要驱动了这一免疫炎性反应过程,而受损的突触和神经元可进一步活化炎性反应细胞,造成恶性循环^[12]。小胶质细胞最初可通过吞噬作用降低 A β 水平,但其活性增强后,释放的趋化因子可导致炎性反应细胞因子大量释放,导致神经元的损伤。有研究观察到在双转基因 AD 模型小鼠与 AD 患者的临床病理研究中,脑内 SP 的核心及它的周围可见大量的星形胶质细胞和小胶质细胞^[13]。Alex E 等^[14]也通过实验证明 A β 的免疫治疗可对 A β 的沉积有一定的抑制作用,从而改善实验动物的认知能力。

1.1.4 其他学说 引起 AD 内环境紊乱的机制还有许多,现将其中几种分述如下。1) 钙代谢紊乱学说:有研究发现在 AD 出现病理改变出现之前神经元已存在钙代谢紊乱,Ca²⁺ 代谢紊乱在 AD 的发病中起关键作用^[15]。缺氧可引起神经元胞质 Ca²⁺ 浓度增加,造成神经毒性导致神经元损伤^[16]。而衰老过程中,神经元中钙的缓冲、外排及回收等过程改变,均可导致神经元钙超载。钙代谢紊乱可直接或间接影响神经元,造成记忆障碍。2) 铝中毒学说:铝具有神经毒性,其被人体吸收后易沉积于脑,从而对中枢神经系统产生毒性作用,并且可促进 A β 的沉积及神经纤维双螺旋的形成。大脑中铝含量增高可使磷酸化反应的逆反应被阻断,蛋白质代谢失衡,导

致大脑内特殊物质沉积于局部,引起记忆障碍^[17]。

3) 自由基损伤学说:活性氧物质(ROS)介导的氧化损伤在 AD 的病理进程中占有重要的作用,衰老可以诱导 ROS 的生成,而 ROS 可以激活 β -分泌酶和 γ -分泌酶,APP 通过淀粉样蛋白途径裂解,使 A β 含量增多^[18]。4) 微循环障碍:脑的微循环障碍可导致脑组织的缺血缺氧,从而导致甲醛、核糖等过度累积,而这些代谢产物可诱导 A β 和 Tau 蛋白等代谢障碍,从而产生一系列的 AD 症状^[19]。

1.2 与神经元相关

1.2.1 Tau 蛋白学说 Tau 蛋白是微管结合蛋白的其中一个组分,其可与微管的结合,而微管是神经元细胞骨架的主要组成成分。过度磷酸化的 tau 蛋白(P-Tau)则丧失与微管结合的能力,形成神经元纤维缠结(NFT),作为 AD 的另一主要病理特征参与 AD 的发病过程。另外异常的 Tau 蛋白可以影响神经元内小囊泡运输,使 APP 不能运输到神经元外,导致神经元内 APP 聚集从而促进 AD 的发生^[20]。有研究证实作为 AD 的两大病理特征之一,神经元纤维缠结比老年斑更能影响 AD 发病的严重程度^[21-22]。过度磷酸化的 Tau 蛋白聚积程度与 AD 患者临床痴呆严重程度呈正相关,Tau 蛋白的病理改变在 AD 发病超早期即存在,可见 Tau 蛋白过度磷酸化在 AD 发病中起重要作用^[23]。

1.2.2 神经细胞自噬学说 自噬是细胞一个自我吞噬的过程,可以吞噬受损细胞及异常蛋白等。AD 早期就出现了自噬-溶酶体变化^[24],而自噬功能障碍时,A β 和异常的 Tau 蛋白清除障碍,出现过度沉积,从而导致 AD 发生。目前此机制尚需进一步研究。

1.3 与基因相关

1.3.1 载脂蛋白 $\epsilon 4$ 基因 载脂蛋白(APOE) $\epsilon 4$ 基因与 A β 的生成和清除密切相关。AD 的患病率与人体中 APOE $\epsilon 4$ 基因数量呈正相关^[25]。

1.3.2 早老素 1 和早老素 2 基因 早老素 1(PS-1)和早老素 2(PS-2)基因占家族性 AD 致病基因的 30%~50%,占早发型 AD 致病基因的 70%~80%。PS-1 基因突变可引起 Tau 蛋白等细胞骨架蛋白之间的相互作用异常,突变的 PS-2 基因表达产物可使 A β 产生增多,并能协助 A β 激活凋亡相关酶等发生细胞凋亡^[26]。

1.3.3 淀粉样前体蛋白基因和 $\alpha 2$ 巨球蛋白基因 淀粉样前体蛋白(APP)基因与家族性早发型 AD 有密切关系,APP 基因突变可使 A β 聚集,促进 AD 的

病情发展^[26]。 $\alpha 2$ 巨球蛋白 (Alpha2-macroglobulin, A2M) 基因可增加 AD 发生的危险性,并可引起 $A\beta$ 沉积,是 AD 的风险因子^[27]。

2 AD 治疗药物研究进展

2.1 西药治疗

2.1.1 乙酰胆碱酯酶抑制剂 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂目前仍是治疗 AD 的一线药物^[28]。其中他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏均为美国 FDA 批准药物。其中多奈哌齐 (Donepezil) 用于治疗轻-中度 AD, 对中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶具有更高的选择性, 抑制酶的活性持续时间长且没有外周作用, 能显著提高中枢神经系统乙酰胆碱浓度, 从而改善认知功能^[29]。卡巴拉汀能选择性增强脑皮质和海马等部位的 ACh 活性, 并且可以减慢 APP 的形成。其他药物还有利斯的明 (Rivastigmine)、石山碱甲 (Huperzine A)、毒扁豆碱 (Physostigmine) 及其衍生物。

2.1.2 减少 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的产生、沉积药物 此类药物有 α -分泌酶激动剂、 β -分泌酶抑制剂等。 α -分泌酶激动剂和 β -分泌酶抑制剂可减少 $A\beta$ 的产生^[30], 但是临床效果不理想。

2.1.3 抗氧化剂 抗氧化药物通过减轻氧化应激损伤来减缓神经细胞的退化。目前, 临床试验发现, 单用或合用 VitE 均可有效延缓轻、中度 AD 患者痴呆症的发展^[31], 但不能改善患者的临床症状^[32]。

2.1.4 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 目前, 相关研究报道最多的药物有吲哚美辛 (Indomethacin)、替尼达普 (Tenidap)、阿司匹林 (Aspirin) 等。但是, 前瞻性的观察提示使用 NSAIDs 至少 2 年及以上者患有 AD 的风险显著降低, 短期服用是否有利于预防 AD 尚不明确^[33]。

2.1.5 激素 现主要应用雌激素、褪黑素、胰岛素进行治疗。其中雌激素能减少 $A\beta$ 的沉积, 增加神经递质的合成、促进神经元损伤的修复, 并可减轻炎症反应, 增加脑部血流量, 增加葡萄糖的输送与代谢等^[34-35], 从而达到治疗 AD 的目的。

2.1.6 神经生长因子 (NGF) NGF 可以改善胆碱能神经元的生存能力, 阻碍 $A\beta$ 在海马沉积从而减轻 $A\beta$ 神经毒性, 并可以促进神经细胞分化发育, 进而延缓 AD 的发生^[36]。

2.2 中药治疗 中医学文献中没有 AD 这一病名, 有关其临床表现的大量论述散见于痴呆、呆病、善忘、文痴、神呆、郁证等疾病的论述中^[37]。《神农本草经》中健脑药物以补肾中药位居首位。大量如肾

气丸、六味地黄丸、三才封髓丹等经典补肾复方, 以及枸杞子、菟丝子、杜仲、补骨脂等中药皆可延年益智, 而后世方书中记载以补肾填精为主治疗“善忘”“神病”“文痴”等病方剂均有效^[38]。据闫敬来等^[39]统计分析, 治疗老年痴呆常用中药功效归类中补虚药最多, 数量达 45 种, 其中补益肾阴、肾阳、肾精的中药为熟地黄等共 29 种, 方内使用药物率为 71.2%, 揭示补益肾虚、填精益髓为治疗老年痴呆的首要治疗原则。其次为活血化瘀药, 数量为 14 种, 方内使用药物率为 64.3%, 此结果反证了导致老年痴呆发生的常见病邪是瘀血。第三位是化痰止咳平喘药, 共 10 种, 方内使用药物率为 60.1%, 说明祛痰开窍是治疗本病的关键手段之一。平肝息风药共 9 种, 方内使用药物率为 54.3%, 此类药物具有平肝潜阳、息风止痉、镇静安神的作用, 用治老年痴呆证见肝阳上亢、肝风内动、风痰上扰者, 可取得良好疗效。对于 AD 的论治也各家不一, 如益气活血法、平肝清心法、升清降浊法等。并且很多中药的活性成分对于治疗 AD 具有良好的疗效^[37], 中药成分可减少 $A\beta$ 生成, 促进 $A\beta$ 消除, 抗氧化, 抗凋亡, 促进神经修复等^[40-50]。因此中药治疗 AD 存在着极大的潜力。

3 讨论

关于 AD 的发病机制, 目前 $A\beta$ -淀粉样肽级联假说和 Tau 蛋白假说较占主流, 而神经细胞自噬学说作为较新的假说, 尚需进一步完善, 针对此假说的治疗药物也在研究中。中医药治疗 AD 具有很好的疗效, 尚需更多的药理研究来阐明其作用机制, 以得到更多的认可与推广。

综上所述, AD 的发病率日益增高, 但其发病机制至今仍无定论, AD 的治疗研究仍任重道远, 相信随着分子生物学及相关学科不断发展, AD 的发病机制必将得到更深入的研究, 将会为我们治疗 AD 提供更好的方法和手段。

参考文献

- [1] Prince M, Wimo A, Guerche M, et al. World Alzheimer Report 2015- The global impact of dementia; an analysis of prevalence, incidence, cost and trends[J]. Alzheimer's Disease International, 2015, 7:1-5.
- [2] Alzheimer's Association Report. Alzheimer's disease facts and figures Alzheimer's Association" [J]. Alzheimer's & Dementia, 2015, 11: 332-384.
- [3] Henriques AG, Oliveira JM, Gomes B, et al. Complexing $A\beta$ prevents the cellular anomalies induced by the Peptide alone[J]. J Mol Neurosci, 2014, 53(4):661-668.
- [4] Shankar G M, Li S, Mehta T H, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and

- memory[J]. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-842.
- [5] Laferla F M, Tinkle B T, Bieberich C J, et al. The Alzheimer's A beta peptide induces neurodegeneration and apoptotic cell death in transgenic mice[J]. *Nat Genet*, 1995, 9(1): 21-30.
 - [6] Small DH. Dysregulation of Ca^{2+} homeostasis in Alzheimer's disease: role in acetylcholinesterase production and AMPA receptor internalization[J]. *Neuro degenerative Dis*, 2012, 10: 76-79.
 - [7] 董贤慧, 柴锡庆. 阿尔茨海默病转基因动物模型: 如何更接近病理特征? [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(46): 8075-8082.
 - [8] Kannan M I, Manivel P, Geetha K, et al. Synthesis and in silico evaluation of 1N-methyl-1S-methyl-2-nitroethylene (NMSM) derivatives against Alzheimer disease: to understand their interacting mechanism with acetylcholinesterase [J]. *Journal of Chemical Biology*, 2012, 5(4): 151-166.
 - [9] Ikonovic MD, Abrahamson EE, Isanski BA, et al. Superior frontal cortex cholinergic axon density in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(9): 1312-1317.
 - [10] Zheng H, Youdim MB, Fridkin M. Selective acetylcholinesterase inhibitor activated by acetylcholinesterase releases an active chelator with neurorescuing and anti-amyloid activities [J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2010, 1(11): 737-746.
 - [11] Mc Geer PL, Rogers J, Mc Geer EC. Neuroimmunemechanisms in Alzheimer disease pathogenesis[J]. *Alzheimer Dis Assoc Discord*, 1994, 8(3): 149-158.
 - [12] 马英, 曹云鹏. 阿尔茨海默病的神经免疫炎症发病机制及其治疗研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(21): 3200-3204.
 - [13] Joshi P, Turola E, Ruiz A, et al. Microglia convert aggregated amyloid- β into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2014, 21: 582-593.
 - [14] Alex E. Roher, David H. Cribbs, Ronald C. Kim, et al. Bapineuzumab Alters A β Composition; Implications for the Amyloid Cascade Hypothesis and Anti-Amyloid Immunotherapy [J]. *PLOS One*, 2013, 8(3): e59735.
 - [15] Brawek B I, Garaschuk O. Network-wide dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease [J]. *Cell and Tissue Research*, 2014, 357(2): 427-438.
 - [16] 陈茜茜, 苏涛. 微循环在阿尔茨海默病发生发展中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 41(12): 1077-1083.
 - [17] Bolognin S, Messori L, Drago D, et al. Copper, iron and zinc differentially alter amyloid-A β (1-42) aggregation and toxicity [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2011, 43(6): 877-885.
 - [18] Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease; a key role for oxidative stress in brain [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842(9): 1693-1706.
 - [19] 许保磊, 王蓉. 兴奋性氨基酸转运体 2 在神经退行性变中的作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(10): 67-71.
 - [20] Do TD, Economou NJ, Chamas A, et al. Interactions between Amyloid- β and Tau Fragments Promote Aberrant Aggregates; Implications for Amyloid Toxicity [J]. *J Phys Chem B*, 2014, 118(38): 11220-11230.
 - [21] CATALDO A M, PETERHOFF C M, TRONCOSO J C, et al. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome; Differential effects of APOE genotype and presenilin mutations [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 277-286.
 - [22] Sanjay W, Pimplikar. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2009, 41: 1261-1268.
 - [23] 董雯, 郑爽. 阿尔茨海默病病因及发病机制的研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2011, 9(1): 37-39.
 - [24] Edgintli TG, Ozge A, Yalin OÖ, et al. A Study of the Impact of Death Receptor 4 (DR4) Gene Polymorphisms in Alzheimer's Disease [J]. *Balkan Med J*, 2013, 30(3): 268-272.
 - [25] Yagi R, Miyamoto R, Morino H, et al. Detecting gene mutations in Japanese Alzheimer's patients by semiconductor sequencing [J]. *Neurobiology of Aging*, 2014, 35(7): 1780. e1-1780. e5.
 - [26] 庄莹, 陈杰. 阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2008, 29(2): 101-103.
 - [27] Ting SK, Chong MS, Kandiah N, et al. Absence of A673T amyloid- β precursor protein variant in Alzheimer's disease and other neurological diseases [J]. *Neurobiology of Aging*, 2013, 34(10): 2441. e7-2441. e8.
 - [28] Bozzali M, Parker GJ, Spanò B, et al. Brain tissue modifications induced by cholinergic therapy in Alzheimer's disease [J]. *Human Brain Mapping*, 2013, 34(12): 3158-3167.
 - [29] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(17): 1216-1222.
 - [30] 徐学君, 徐德琴, 汪骏. 多奈哌齐的药理作用及其临床应用研究进展 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(4): 352-354.
 - [31] Menting KW, Claassen JA. β -secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 165.
 - [32] Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease; the TEAM-AD VA cooperative randomized trial [J]. *JAMA*. 2014, 311(1): 33-44.
 - [33] Peters O. Alzheimer's disease; are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137(50): 2627.
 - [34] 王澎伟. 雌激素在阿尔茨海默病中神经保护作用的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(17): 3095-3097.
 - [35] 王珏, 于恩彦. 雌激素对阿尔茨海默病认知功能改善的研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13(5): 523-526.
 - [36] 郑爽, 董雯, 冯志强. 阿尔茨海默病的治疗现状 [J]. *老年保健医学*, 2011, 9(1): 42-45.
 - [37] 孟焯, 张庆林. 防治阿尔茨海默病的中药活性成分研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2015, 26(4): 587-590.
 - [38] 黎巍威, 王学美. 中医从“肾”防治阿尔茨海默病的现代研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(13): 227-231.
 - [39] 闫敬来, 陈燕清. 治疗老年痴呆常用中药归经和功效归类分析研究 [J]. *中国中医急症*, 2008, 17(3): 340-343.
 - [40] 杜仕静. 中药成分影响阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白靶点的研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(13): 1989-1995.

- [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2014, 13(3): 149-151.
- [5] 王元, 黄秀君, 东贵荣. 四时针刺与银屑病的相关研究[J]. 针灸临床杂志, 2005, 21(3): 46-47.
- [6] 阚丽君, 王淑荣. 刺血拔罐治疗寻常型银屑病 79 例[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(4): 296.
- [7] 唐春蕾, 杨晶, 杨海东. 刺血疗法配合药罐治疗斑块型银屑病 64 例[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(01): 53-54.
- [8] 季艳芳. 刺络放血法治疗斑块状银屑病的临床分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(22): 116-117.
- [9] 李景利, 宋坪, 赵婷. 刺络放血法联合常规中药治疗斑块状银屑病临床观察[J]. 北京中医药, 2010, 29(12): 895-897.
- [10] 尹改珍, 郑丽娟. 刺络放血法治疗血热型银屑病 72 例临床观察及护理[J]. 新疆中医药, 2009, 27(5): 13-15.
- [11] 张秋婷, 黄茹茜, 王婷. 刺血拔罐联合 NB-UVB 治疗斑块型银屑病疗效观察及护理[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(3): 64-65.
- [12] 武慧强, 韩非. 耳背割治法治疗银屑病 40 例[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 80-81.
- [13] 刘智艳, 杨欢, 刘娟. 鐾针耳背割治配合中药治疗血热型银屑病的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 254-257.
- [14] 崔炳南, 吴小红, 宋坪, 等. 耳部割治联合常规中药治疗血热型银屑病临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(2): 129-131.
- [15] 李婷, 刘智艳, 杨欢, 等. 针刺配合耳背割治治疗血瘀型银屑病: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(5): 449-453.
- [16] 王乖娟, 刘卫兵, 张明昱, 等. 穴位埋线治疗寻常性银屑病疗效观察及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(30): 3358-3359.
- [17] 沙娜. 穴位埋线对特殊群体患者的银屑病临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(5): 77, 79.
- [18] 井辉明, 孙秀萍. 穴位埋线配合凉血地黄汤治疗进行期寻常型银屑病 56 例[J]. 四川中医, 2010, 28(11): 124-125.
- [19] 吴波, 程孝顶, 陈前明, 等. 穴位埋线联合银屑灵口服治疗寻常型银屑病 35 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(14): 91-92.
- [20] 董改霞, 韩建军. 清热凉血解毒汤联合穴位埋线治疗银屑病的临床观察[J]. 光明中医, 2014, 29(12): 2667, 2677.
- [21] 孙泉凤. 穴位注射疗法治疗银屑病 48 例临床观察[J]. 青岛医药卫生, 2005, 37(5): 350.
- [22] 周富林, 华颖坚, 张训. 消银颗粒联合卡介菌多糖核酸穴位注射治疗寻常型银屑病疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2012, 34(1): 39-40.
- [23] 陈云龙, 林研研, 陈珊珊, 等. 自血穴位注射治疗寻常型银屑病多中心疗效观察及对外周血 IL-8、TNF- α 的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(3): 48-50.
- [24] 姜婧, 李岩. 静止期斑块型银屑病病案[J]. 中国针灸, 2014, 34(8): 768.
- [25] 黄蜀, 陈纯涛, 董亦秋, 等. 火针治疗静止期斑块型银屑病疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(7): 652-653.
- [26] 黄玉华, 洪勇. 火针联合口服复方甘草酸苷片治疗寻常性银屑病 60 例[J]. 中医外治杂志, 2014, 23(1): 10-11.
- [27] 张颜, 陈纯涛, 黄蜀, 等. 火针和刺络放血治疗寻常型斑块型银屑病 90 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1751-1754.
- [28] 董亦秋, 刘红霞, 顾煜, 等. 走罐疗法配合中药治疗寻常型斑块型银屑病 32 例疗效观察[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(3): 25-27.
- [29] 陈丽娜, 陈洪才. 他扎罗汀乳膏联合走罐治疗斑块型银屑病的疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2014, 21(5): 395-397.
- [30] 丰靓, 郭菲, 吉燕, 等. 以走罐疗法为主治疗血瘀证斑块状银屑病临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3343-3345.
- [31] 张成会, 李斌, 丰靓, 等. 走罐治疗斑块状银屑病的频率与临床疗效的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2592-2594.

(2016-06-30 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1203 页)

- [41] 刘婷婷, 顾婷, 葛雅南. 骨碎补总黄酮的富集工艺及其对 $A\beta$ -(25-35) 诱导 PC12 损伤细胞保护作用研究[J]. 黑龙江科技信息, 2017, 20(3): 166-167.
- [42] 韦云, 刘美霞, 梁晓东, 等. 还脑益聪方提取物含药血清对 APP/PS1 双基因转染细胞 γ 分泌酶活性及相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 417-426.
- [43] 张旭彤, 王孝庆, 王中苏, 等. 姜黄素抑制 β 淀粉样蛋白致小胶质细胞神经炎症反应[J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(2): 85-89.
- [44] 曲岩, 王佳志, 李文鹏, 等. 补阳还五汤中有效成分对 AD 细胞模型的影响的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 11-15.
- [45] 刘娜, 王金华, 王华龙, 等. 红景天对老年痴呆大鼠认知功能的治疗作用[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(2): 133-137.
- [46] 杨德森, 干国平, 李浩浩, 等. 红景天苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力和海马组织 $A\beta$ 含量及 p75NTR 表达的影响[J]. 医药导报, 2017, 36(2): 141-144.
- [47] 郑博闻, 姜招峰, 黄汉昌. 姜黄素抑制 Cu^{2+} 诱导的转 APP₍₆₉₅₎ 基因 SH-SY5Y 细胞氧化损伤和凋亡作用[J]. 食品科学, 2017, 38(3): 164-169.
- [48] 杨坦. 肉桂改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆通过抑制海马氧化应激[J]. 中医临床研究, 2017, 9(2): 8-11.
- [49] 肖弯, 曹晓璐, 张容, 等. 黄芩苷改善 $A\beta$ -(25-35) 诱导的小鼠学习和记忆障碍及可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(1): 59-64.
- [50] 艾亮. 参芪五味子片对阿尔茨海默小鼠的治疗作用及其对小鼠血清与海马体氧化应激水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(1): 15-19.

(2016-01-09 收稿 责任编辑: 王明)