

- [16] Lan T, Liu W, Xie X, et al. Berberine suppresses high glucose-induced TGF- β 1 and fibronectin synthesis in mesangial cells through inhibition of sphingosine kinase 1/AP-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 697 (1-3): 165-172.
- [17] Tufro A, Veron D. VEGF and Podocytes in diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(4): 385-393.
- [18] 李晓萍, 李进, 黄学宽. 楚芪降糖汤对糖尿病肾病大鼠肾脏TGF- β 1及VEGF表达的影响[J]. 中成药, 2013, 35 (3): 450-455.
- [19] 刘圣, 余娜, 张小力, 等. 小檗碱对早期糖尿病肾病大鼠肾组织TGF- β 1/SnoN表达失衡及其Smad信号通路的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3604-3610.

黄芩-黄连药对防治D-半乳糖痴呆小鼠的作用机制

章常华¹, 刘彤彤¹, 邓可众¹, 陈颖翀², 林贵兵¹, 叶荷平³, 涂秀英¹, 盛军庆^{4*}

(1. 江西中医药大学药学院, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西南昌 330004; 3. 江西中医药大学生命科学学院, 江西南昌 330004; 4. 南昌大学生命科学学院, 江西南昌 330031)

摘要: 目的 研究黄芩-黄连药对对D-半乳糖痴呆小鼠学习记忆能力的改善作用, 并探讨其可能作用机制。方法 皮下注射D-半乳糖100 mg/kg每天1次, 连续8周诱导小鼠痴呆模型, 与此同时分别灌胃黄芩-黄连药对5、10、20 g生药/kg, 吡拉西坦0.75 g/kg, 正常组给予等量蒸馏水。在给药后4、8周时用Morris水迷宫检测学习记忆能力, 并于试验结束时测定血浆总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性和丙二醛(MDA)水平, 以及脑海马组织乙酰胆碱酯酶(AchE)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。结果 连续注射D-半乳糖4、8周后, 黄芩-黄连药对能显著缩短D-半乳糖痴呆小鼠在定向航行和空间探索的潜伏期($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。连续注射D-半乳糖8周, 黄芩-黄连药对可非常显著升高血浆SOD活性和降低MDA水平($P < 0.01$), 同时, 可降低脑组织AchE活性, 并升高GSH-Px活性($P < 0.01$)。结论 黄芩-黄连药对对老年性痴呆有一定的防治作用, 其机理可能与其降低氧化应激水平和增加脑海马组织乙酰胆碱浓度有关。

关键词: 黄芩-黄连药对; D-半乳糖; 痴呆; 改善

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)03-0524-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.004

Preventive and therapeutic mechanism of the herbal pair, *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* on dementia-like mice induced by D-galactose

ZHANG Chang-hua¹, LIU Tong-tong¹, DENG Ke-zhong¹, CHEN Ying-chong², LIN Gui-bing¹, YE He-ping³, TU Xiu-ying¹, SHENG Jun-qing^{4*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 3. School of Life Sciences, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 4. School of Life Sciences, Nanchang University, Nanchang 330031, China.)

ABSTRACT: AIM To investigate the preventive effects of herbal pair, *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* (SC), on Alzheimer's disease (AD), and its mechanism of action. **METHODS** Dementia mice induced by 8-week s. i. d subcutaneous injection of D-galactose (100 mg/kg), were simultaneously given respective, intragastric administration of SC crude drug at doses of 5, 10, 20 g/kg, or piracetam support at 0.75 g/kg, and isometri-

收稿日期: 2017-11-17

基金项目: 国家自然科学基金(81460622, 81774194, 81260660); 江西省自然科学基金(20151BAB205077, 20171BAB205095, 20151BAB205079); 江西省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016A024)

作者简介: 章常华(1977—), 男, 博士, 副教授, 从事药理学教学科研工作。Tel: (0791) 87118919, E-mail: zhangch305@126.com

*通信作者: 盛军庆(1978—), 女, 博士, 副教授, 从事生物学教学科研工作。Tel: (0791) 83969530, E-mail: shengqingjun@163.com

cal distilled water was applied to the mice of normal control group. The mice had their learning and memory abilities checked by Morris water maze at intervals of four weeks and eight weeks since the start of the trial, and their blood and brain tissue biochemical indices measured at the end of the test. **RESULTS** Significantly shortened latent period in place navigation test and the time of enter into the original platform in the space exploration test were observed in the mice treated with 4-week D-galactose and SC ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). The 8-week intervention demonstrated SC capacity in the significant promotion of T-SOD activity, decreased blood MDA levels ($P < 0.01$) and the brain AchE levels, and increased brain GSH-Px activity ($P < 0.01$). **CONCLUSION** SC increases the concentration of acetylcholine in brain tissue and protects the central nervous tissue under oxidative stress, highlighting its therapeutic effect on AD.

KEY WORDS: herbal pair of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*; D-Galactose; dementia; improve

老年性痴呆（阿尔茨海默病 Alzheimer's disease, AD）是一种老年人中常见的中枢神经系统退行性疾病^[1]。全世界痴呆症患者越来越多，预计2030年将达到约0.66亿，2050年将达到1.15亿^[2]。我国人口老龄化问题非常严重，AD已成为严重的社会公共卫生问题^[1]。

中医认为AD与内毒蕴积、热伤脑络关系密切^[3]，黄芩、黄连伍用，出自《伤寒论》，目前已成为临床最为常用的清热解毒药对之一。黄芩-黄连是组成黄连解毒汤的核心药对，据文献报道，黄连解毒汤可防治AD^[3,4]；且黄芩、黄连主要组分如黄芩提取物和小檗碱具有改善AD小鼠学习与记忆的功能^[5,6]。然而，黄芩-黄连药对对D-半乳糖诱致小鼠学习记功能障碍的作用尚未见报道，本研究通过D-半乳糖致痴呆模型，观察黄芩-黄连药对对痴呆小鼠的行为学以及血中T-SOD和MDA含量，以及脑海马组织中AchE和GSH-Px的影响，旨在为临幊上用黄芩-黄连药对防治AD提供科学依据。

1 材料

1.1 实验动物 昆明种小鼠96只，SPF，雌雄各半，体质量(20 ± 2)g；由江西中医药大学实验动物中心提供，许可证编号：SCXK(赣)2011-0001。小鼠饲养于SPF级动物室，喂饲全价颗粒饲料。饲养条件湿度为50%~80%，温度21~23℃，每12 h 明暗循环。

1.2 药品和试剂 黄连 *Coptidis Rhizoma* (批号141221) 为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎；黄芩 *Scutellariae Radix* (批号141203) 为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根；以上药材由江西樟树台属药材公司提供，由江西中医药大学药学院邓可众副教授鉴定。按文献方法^[7]制备黄芩-黄连药对提取物。

吡拉西坦片（华中药业股份有限公司生产，批号20151201）；D-半乳糖（国药集团化学试剂有限公司生产，批号20160714）；T-SOD、MDA、AchE、GSH-Px的试剂盒，均购自南京建成生物工程研究所，批号分别为20160902、20160901、20160902、20161020。

1.3 主要仪器与设备 Morris型水迷宫（北京众实迪创科技发展有限责任公司）；ELx800型酶标仪（美国Biotek公司）。

2 方法

2.1 动物给药 取体质量为(20 ± 2)g，SPF级昆明小鼠96只，雌雄各半，每组16只，随机分为模型组、阳性组（吡拉西坦片）、黄芩-黄连药对高剂量组、黄芩-黄连药对中剂量组、黄芩-黄连药对低剂量组、正常组。皮下注射D-半乳糖100mg/kg每天1次，连续8周诱导小鼠痴呆模型，与此同时分别灌胃黄芩-黄连药对5、10、20g生药/kg，吡拉西坦0.75g/kg，正常组给予等量蒸馏水。在给药后第4周和第8周用Morris水迷宫检测小鼠的学习、记忆能力。

2.2 Morris水迷宫实验 实验方法参照文献[8-9]的基础上加以改进，Morris水迷宫被用来检测小鼠的空间学习、记忆能力。实验连续5d，分为定位航行实验和空间探索实验，前4d为定位航行实验，在每次实验中，小鼠从1、2、4象限中点放入水池，训练小鼠找到平台，记录小鼠找到平台的时间（潜伏期），如果小鼠在60s内没有找到平台，则引导小鼠到平台上并在平台上停留20s。通过一个摄像头，和连接着的数字跟踪设备采集小鼠的潜伏期和运动轨迹。第5天撤掉平台，做空间探索实验，检测小鼠到达平台位置的时间。

2.3 生化指标测定 末次给药后3h，小鼠眼静脉丛取血，肝素抗凝，离心(3000r/min, 15min)

分离血浆，采用酶标仪测定 T-SOD、MDA 等水平，处死动物，取脑海马组织，匀浆，测定其 GSH-Px、AchE 活性等指标。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。结果用平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，样本间均数比较用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为统计学上有显著差异， $P < 0.01$ 为统计学上有非常显著差异。

3 结果

3.1 连续灌胃黄芩-黄连药对4周对D-半乳糖小鼠定向航行潜伏期的影响 由表1可知，小鼠在皮下注射 D-半乳糖 100 mg/kg 4 周后，连续 4 d 进行定

向航行，模型组寻找到平台的潜伏期在第 3、4 天时显著延长，与正常组比较具有统计学意义，提示其记忆能力已经严重受损。在第 3 天定向试验中，黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg) 可非常显著缩短 D-半乳糖痴呆小鼠潜伏期 ($P < 0.01$)；在第 4 天定向试验中，黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg) 和中剂量组 (10 g 生药/kg) 均可显著缩短 D-半乳糖痴呆小鼠潜伏期 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。同时，模型组小鼠沿水池边转圈数增加，寻找到平台的潜伏期延长；黄芩-黄连药对给药组和阳性对照组转圈数明显减少 (如图 1)。

表1 连续灌胃黄芩-黄连药对4周对D-半乳糖小鼠定向航行潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=16)

Tab. 1 Effect of 4-week intragastric SC herbal pair administration on directional navigation latency of dementia mice induced by D-galactose ($\bar{x} \pm s$, n=16)

组别	第1天/s	第2天/s	第3天/s	第4天/s
阳性组	48.23 ± 15.29	40.88 ± 12.44	29.76 ± 6.43 **	23.54 ± 7.58 **
黄芩-黄连药对高剂量组	54.18 ± 16.82	44.53 ± 11.77	31.52 ± 8.71 **	29.73 ± 8.28 **
黄芩-黄连药对中剂量组	57.60 ± 18.90	44.85 ± 13.63	41.87 ± 12.39	31.22 ± 8.61 *
黄芩-黄连药对低剂量组	54.21 ± 17.21	45.11 ± 15.40	40.26 ± 9.53	34.63 ± 10.20
模型组	59.02 ± 17.55	45.32 ± 7.73	43.42 ± 10.45	40.88 ± 11.07
正常组	49.37 ± 11.60	40.27 ± 10.74	25.51 ± 6.25 **	21.38 ± 7.37 **

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

3.2 连续给予黄芩-黄连药对4周对D-半乳糖小鼠空间探索能力的影响 从表2可见，小鼠在皮下注射 D-半乳糖 100 mg/kg 后 4 周进行空间探索能力测试时，其进入原平台位置的潜伏期明显延长，与正常组比较差异有统计学意义，其探索策略也多采用趋向式，显示 D-半乳糖痴呆小鼠的学习能力已经明显降低。黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg)

和低剂量组 (5 g 生药/kg) 均可非常显著缩短 D-半乳糖痴呆小鼠潜伏期 ($P < 0.01$)，其探索策略也多采用直线式；黄芩-黄连药对中剂量组 (10 g 生药/kg) 也有缩短 D-半乳糖痴呆小鼠潜伏期的趋势，然而，与模型组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 连续灌胃黄芩-黄连药对4周对D-半乳糖小鼠空间探索能力的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=16)

Tab. 2 Effect of 4-week intragastric SC administration on space exploration ability of dementia mice induced by D-galactose ($\bar{x} \pm s$, n=16)

组别	潜伏期/s	穿越平台次数/次	探索策略选择直线式/只	探索策略选择趋向式/只
阳性组	22.86 ± 9.53 **	3.00 ± 1.76 **	12	4
黄芩-黄连药对高剂量组	18.68 ± 6.58 **	3.08 ± 1.55 **	9	7
黄芩-黄连药对中剂量组	37.95 ± 10.46	1.30 ± 0.83	8	8
黄芩-黄连药对低剂量组	29.56 ± 7.39 **	2.49 ± 1.63 **	10	6
模型组	39.73 ± 10.38	1.25 ± 0.20	3	13
正常组	19.41 ± 5.26 **	1.44 ± 0.64	8	8

注：与模型组比较，** $P < 0.01$

3.3 连续灌胃黄芩-黄连药对8周对D-半乳糖小鼠定向航行潜伏期的影响 从表3可见，小鼠在皮下注射 D-半乳糖 100 mg/kg 8 周后，连续 4 d 定向航行测试时，模型组寻找到平台的潜伏期明显延长，与正常组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或

$P < 0.05$)，提示其记忆能力已经严重受损。黄芩-黄连药对各剂量均可显著缩短 D-半乳糖痴呆小鼠在第 1 天定向航行测试中寻找到平台的潜伏期 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)，黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg) 可非常显著缩短 D-半乳糖痴呆小

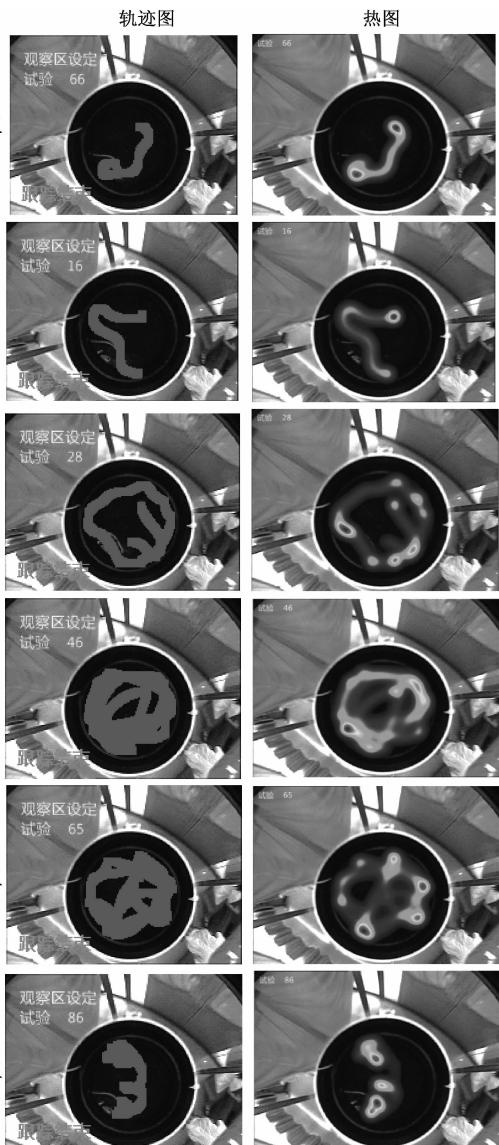


图1 连续灌胃黄芩-黄连药对4周D-半乳糖小鼠的轨迹图和热图

Fig. 1 Track maps of mice intervened with 4-week D-galactose and intragastric SC herbal pair administration

鼠在第2天定向航行测试中寻找到平台的潜伏期($P < 0.01$)，黄芩-黄连药对高剂量组(20 g生药/kg)和中剂量组(10 g生药/kg)均可显著缩短D-半乳糖痴呆小鼠在第3天和第4天定向航行测试中寻找到平台的潜伏期($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。同时，给药8周后，模型组小鼠沿水池边转圈数增加，寻找到平台的潜伏期延长；黄芩-黄连药对给药组和阳性组转圈数明显减少(如图2)。

3.4 连续灌胃黄芩-黄连药对8周对D-半乳糖小鼠空间探索能力的影响 从表4可见，小鼠在皮下注射D-半乳糖100 mg/kg后8周进行空间探索能力测

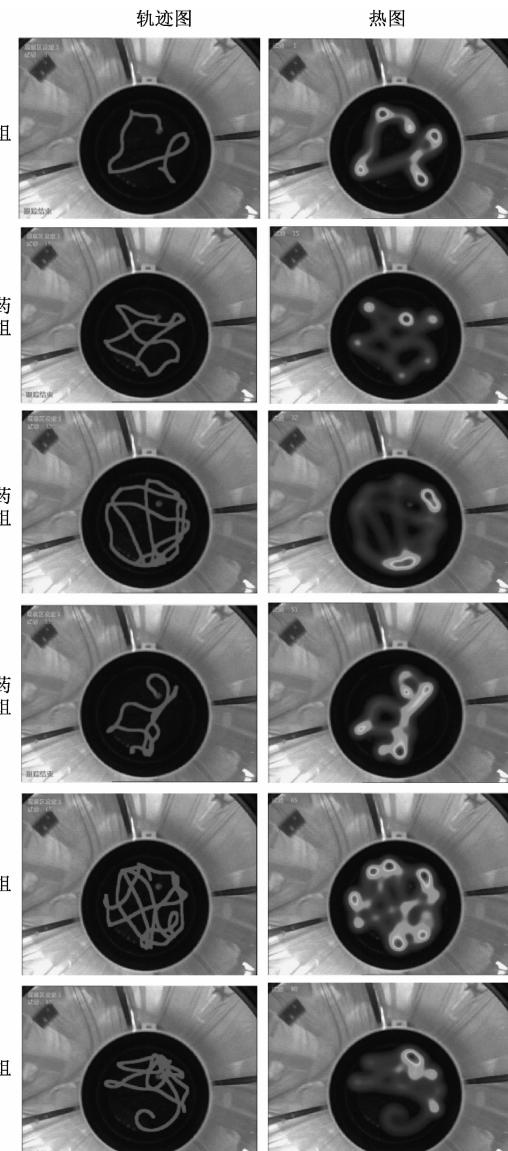


图2 连续灌胃黄芩-黄连药对8周D-半乳糖小鼠的轨迹图和热图

Fig. 2 Track maps of 8-week intragastric SC administration on dementia mice induced by D-galactose

试时，其寻找到平台的潜伏期明显延长，其探索策略也多采用趋向式，显示D-半乳糖痴呆小鼠的学习能力已经明显降低。黄芩-黄连药对各剂量组均可非常显著缩短D-半乳糖痴呆小鼠潜伏期($P < 0.01$)，探索策略多采用直线式。

3.5 连续给予黄芩-黄连药对8周对D-半乳糖痴呆小鼠血液和脑海马组织中T-SOD、MDA、AchE和GSH-Px等指标的影响 从表5可见，小鼠在皮下注射D-半乳糖100 mg/kg后8周，模型组血浆中T-SOD活性显著降低，而MDA含有量显著增加；模型组脑海马组织AchE活性显著升高，GSH-Px活性显

表3 连续灌胃黄芩-黄连药对8周对D-半乳糖小鼠定向航行潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=16)Tab. 3 Effect of 8-week intragastric SC administration on directional navigation latency of dementia mice induced by D-galactose ($\bar{x} \pm s$, n=16)

组别	第1天/s	第2天/s	第3天/s	第4天/s
阳性组	26.53 ± 6.21 **	22.88 ± 6.64 **	18.33 ± 6.21 **	16.80 ± 5.51 **
黄芩-黄连药对高剂量组	28.54 ± 8.34 **	27.69 ± 7.76 **	25.27 ± 5.40 **	24.99 ± 7.96 **
黄芩-黄连药对中剂量组	38.34 ± 10.16 *	37.82 ± 10.71	33.27 ± 10.21 *	29.53 ± 8.68 *
黄芩-黄连药对低剂量组	35.10 ± 10.75 **	35.36 ± 8.45	34.25 ± 9.49	31.19 ± 10.05
模型组	46.87 ± 11.58	41.95 ± 11.23	40.84 ± 10.51	39.04 ± 11.75
正常组	35.17 ± 7.99 **	34.55 ± 8.67 *	31.72 ± 7.72 **	28.56 ± 7.26 **

注:与模型组比较, * P < 0.05, ** P < 0.01

表4 连续灌胃黄芩-黄连药对8周对D-半乳糖小鼠空间探索能力的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=16)Tab. 4 Effect of 8-week intragastric SC administration on space exploration ability of dementia mice induced by D-galactose ($\bar{x} \pm s$, n=16)

组别	潜伏期/s	穿越平台次数	探索策略选择直线式	探索策略选择趋向式
阳性组	22.80 ± 6.51 **	3.00 ± 1.71	9	7
黄芩-黄连药对高剂量组	21.87 ± 7.41 **	3.75 ± 1.77	10	6
黄芩-黄连药对中剂量组	27.16 ± 8.04 **	2.00 ± 1.71	8	8
黄芩-黄连药对低剂量组	26.16 ± 6.92 **	3.60 ± 1.80	9	7
模型组	38.48 ± 10.62	2.00 ± 1.97	3	13
正常组	27.18 ± 6.93 **	2.40 ± 1.34	9	7

注:与模型组比较, ** P < 0.01

表5 黄芩-黄连药对D-半乳糖痴呆小鼠血液和脑组织中T-SOD、MDA、AchE和GSH-Px的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=16)Tab. 5 Effects of SC on T-SOD, MDA, AchE, GSH-Px in the blood or brain of dementia mice induced by D-galactose ($\bar{x} \pm s$, n=16)

组别	T-SOD / (U·mL ⁻¹)	MDA / (nmol·mL ⁻¹)	AchE / (U·mL ⁻¹)	GSH-Px / (U·mg ⁻¹)
阳性组	195.95 ± 17.35 **	24.83 ± 1.21 **	1.64 ± 0.14 **	26.89 ± 2.86 **
黄芩-黄连药对高剂量组	181.91 ± 10.28 **	23.65 ± 2.86 **	2.10 ± 0.33 **	24.83 ± 1.44 **
黄芩-黄连药对中剂量组	189.86 ± 13.93 **	23.72 ± 2.28 **	1.78 ± 0.41 **	16.02 ± 1.82 **
黄芩-黄连药对低剂量组	163.49 ± 11.21 **	26.01 ± 2.58 **	2.41 ± 0.40 **	13.90 ± 1.64
模型组	151.62 ± 8.23	30.95 ± 2.75	4.38 ± 0.47	13.19 ± 0.71
正常组	210.56 ± 10.78 **	23.56 ± 2.64 **	2.43 ± 0.36 **	19.69 ± 6.34 **

注:与模型组比较, ** P < 0.01

著降低, 与正常组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg) 和中剂量组 (10 g 生药/kg) 均可非常显著升高D-半乳糖痴呆小鼠血浆SOD活性 ($P < 0.01$); 黄芩-黄连药对各剂量组均可非常显著降低D-半乳糖痴呆小鼠血浆MDA含量 ($P < 0.01$)。黄芩-黄连药对各剂量组均可非常显著降低脑组织AchE活性 ($P < 0.01$); 黄芩-黄连药对高剂量组 (20 g 生药/kg) 和中剂量组 (10 g 生药/kg) 均可非常显著升高脑组织GSH-Px活性 ($P < 0.01$)。

4 讨论

老龄化的趋势使得AD发病率逐年提高, 针对AD的防治成为当今医学研究中的重要课题。AD主要以善忘、反应迟钝、语言理解力下降等认知功能障碍为主要表现, 属于传统医学中“健忘”、

“呆病”等疾病范畴^[10]。“毒损脑络”是AD的关键病机, 脑为“清灵之府”, 最忌浊毒秽气。热毒熏灼形体气血、败坏脏腑经络, 脑络闭阻, 神机失用, 发为呆病^[11-12]。经典药对黄芩-黄连药对具有清热解毒泻火之功效, 黄芩-黄连药对可上下俱清, 火邪去而热毒解, 诸症可消。因此, 黄芩-黄连药对具有改善AD作用。

小鼠连续注射D-半乳糖后, 机体氧化产生大量自由基, 引起脂质过氧化反应, 干扰细胞功能, 导致学习记忆能力显著下降^[13], Morris水迷宫实验中的定位航行实验主要用于测试实验鼠的学习能力, 空间探索实验用于检测实验鼠的记忆能力^[14]。本实验结果显示, 小鼠在皮下注射D-半乳糖100 mg/kg后4、8周后, 模型组定向航行和空间探索潜伏期明显延长, 与正常组比较差异有统计学意

义,显示D-半乳糖痴呆小鼠的学习能力已经明显降低,模型成功。黄芩-黄连药对可显著缩短D-半乳糖痴呆小鼠定向航行和空间探索潜伏期,提高D-半乳糖痴呆小鼠的学习能力。

AD的发生有多种假说,包括:氧化应激假说和胆碱功能低下假说等^[15]。SOD作为机体中重要抗氧化酶之一,可清除机体内超氧阴离子自由基,减少过氧化脂质的产生;而MDA是一种脂质过氧化物,可反映机体脂质过氧化程度。脑海马组织是学习记忆的重要解剖基础之一,Ach被认为与学习和记忆有关,而AchE是Ach的水解酶,其活性可反映Ach量及胆碱能神经功能状态。GSH-Px可阻断由脂质过氧化物引发的自由基二级反应,保护细胞膜系统免遭过氧化损伤^[16]。本研究发现,连续给予小鼠皮下注射D-半乳糖8周后,血液中的SOD的活性降低,MDA含有量升高,脑海马组织中AchE活性明显升高,GSH-Px活性明显降低,上述研究结果提示,小鼠皮下注射D-半乳糖8周后,机体超氧阴离子自由基增加,脂质过氧化严重,且胆碱能神经功能低下,学习记忆能力降低,小鼠痴呆形成。黄芩-黄连药对可显著升高血浆SOD活性,降低MDA水平,同时,可降低AchE活性,并升高GSH-Px活性;上述研究结果提示,黄芩-黄连药对防治D-半乳糖引起的痴呆作用可能与其升高血浆SOD、GSH-Px活性,降低MDA水平,清除氧自由基,降低脂质过氧化,以及增强胆碱能神经功能有关,但其具体作用机理还有待进一步深入研究。

综上所述,黄芩-黄连药对可升高血浆SOD、GSH-Px活性,降低MDA水平,降低AchE活性;能改善D-半乳糖痴呆小鼠学习和记忆能力。黄芩-黄连药对对AD有一定的防治作用,其机理可能与其降低氧化应激水平和增加脑海马组织乙酰胆碱浓度有关。

参考文献:

- [1] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(10): 1006-1023.
- [2] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1): 63-75.
- [3] 董秀,杜慧莲,韩兆峰,等.黄连解毒汤对老年痴呆大鼠SOD活性,MDA含量,I-κB和NF-κB蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1730-1732.
- [4] 叶巧红,陈珊珊,李盛建,等.黄连解毒汤对衰老小鼠学习记忆的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(2):162-165.
- [5] 崔晓燕,张敏,刘晓明.黄芩对阿尔茨海默病模型小脑海马及大脑皮质胆碱相关酶的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(12):1154-1156.
- [6] Zhan P Y, Peng C X, Zhang L H. Berberine rescues D-galactose-induced synaptic/memory impairment by regulating the levels of Arc[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 117(1): 47-51.
- [7] 盛军庆,章常华,熊淑平,等.HPLC法测定“黄芩-黄连”药对提取物中黄芩4种成分含量[J].中药新药与临床药理,2016,27(2):259-262.
- [8] 刘志寿,杨小卫,安红梅,等.地黄益智颗粒防治D-半乳糖痴呆大鼠的作用机理研究[J].中药药理与临床,2016,32(1):124-127.
- [9] Bharti K, Majeed A B, Prakash A. Possible role of metal ionophore against zinc induced cognitive dysfunction in D-galactose senescent mice[J]. *Biometals*, 2016, 29(3): 399-409.
- [10] Xu X, Guo L, Tian G. Diabetes cognitive impairments and the effect of traditional chinese herbs[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 649396.
- [11] 苏芮,韩振蕴,范吉平,等.“毒损脑络”理论在阿尔茨海默病中医研究领域中的意义[J].中医杂志,2011,52(16):1370-1371.
- [12] 李斌,伍文彬,谢淑玲,等.黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠学习记忆能力及脑内Alzheimer病样tau蛋白磷酸化途径的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1421-1425.
- [13] Murrow J R, Sher S, Ali S, et al. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(1): 42-49.
- [14] 彭晓明,霍仕霞,窦勤,等.苦豆子对大鼠学习和记忆的损伤作用[J].西北药学杂志,2016,31(5):474-477.
- [15] Roberts B R, Ryan T M, Bush A I, et al. The role of metallobiology and amyloid-β peptides in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl 1): 149-166.
- [16] Olanow C W. A radical hypothesis for neurodegeneration[J]. *Trends Neurosci*, 1993, 16(11): 439-444.