

## 基于文献分析核桃健脑研究进展

吕泓霖<sup>1</sup>, 张 凤<sup>1</sup>, 杨婧娟<sup>1</sup>, 马雅鸽<sup>1</sup>, 陈朝银<sup>2</sup>, 赵声兰<sup>1\*</sup>

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650500; 2. 昆明理工大学, 云南 昆明 650500)

**摘要:**“胡桃仁颇类其状”“下通二肾、上通心肺、贯属于脑”, 是传统健脑食物, 是我国药典收载的中药, 被历代医家称为药食同源的健脑益智佳品。本文通过中国知网、PubMed、Web of Science 数据库, 采用关键词和主题检索国内外核桃健脑的相关文章共 116 篇。发现核桃健脑的主要有效成分是核桃油、核桃粕、脂肪酸、磷脂、褪黑素、多酚、精氨酸、蛋白肽等, 其以不同的作用机制改善学习记忆, 以期为进一步研究核桃健脑的作用和机制提供依据。

**关键词:** 核桃油; 核桃粕; 核桃多酚; 改善记忆

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)06-1571-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.034

核桃又名胡桃、羌桃, 系胡桃科的核桃属、山核桃属、缘核桃属等果木兼用植物的果仁<sup>[1]</sup>。核桃仁含油脂 58.8%、含蛋白质 14.9%, 富含  $\omega$ -6、 $\omega$ -3 脂肪酸以及神经酸、鳕油酸、角鲨烯、植物固醇、生育酚、褪黑素、黄酮等功能性成分<sup>[2]</sup>, 有“健脑果”“美容果”“木本粮油之王”等美称, 加之我国粮油安全战略需求, 近年我国核桃产业出现了强劲的发展势头, 种植面积和产量均居世界第一, 云南又居全国之首, 种植面积高达 4 300 多万亩<sup>[3]</sup>。

核桃仁是收载于《中国药典》的中药, 性温、味甘, 有补肾、温肺、润肠等功效, 用于肾阳不足、腰膝酸软、阳痿遗精、虚寒喘嗽、肠燥便秘<sup>[4]</sup>。“胡桃仁颇类其状”“下通二肾、上通心肺、贯属于脑”<sup>[5]</sup>, 是传统健脑食物, 具有改善学习记忆的功能<sup>[6]</sup>。

### 1 相关文献

中文基于国内目前内容较为丰富的动态更新中文期刊

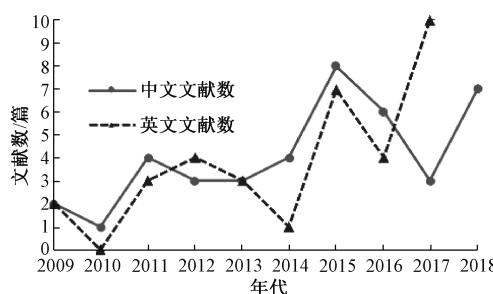
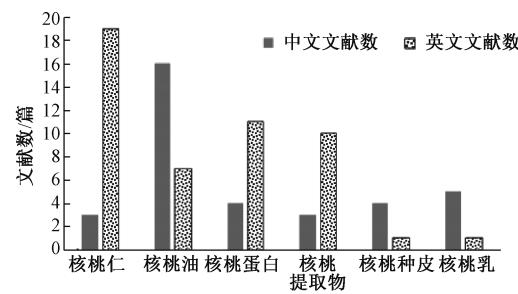


图 1 近年核桃健脑研究及其主要有效部位文献数

对检索的核桃健脑文献统计分析发现, 中国和美国核桃健脑的相关研究发文量居多, 其中中国的发文量高达 79

全文数据库 CNKI 数据库, 以高级检索模式, 采用主题“核桃”并含“记忆”或含“健脑”或含“老年痴呆”或含“益智”对中文文献进行检索。英文基于最大的生物医药检索平台 PubMed 数据库, 检索“walnut memory”和“Walnut Alzheimer’s disease”和基于大型综合性、多学科、核心期刊引文索引数据库 Web of Science 以高级检索模式采用主题“walnut” and “memory” or “Alzheimer’s disease”进行检索, 对检索到的文献进行总结, CNKI 数据库有 65 篇, PubMed 数据库有 33 篇, Web of Science 数据库有 43 篇, 剔除检索重复的文献, 共获得国内外核桃健脑的文献共 116 篇。在 2009 年前国内外核桃健脑的文献量少且增长缓慢, 近 10 年增长较快, 见图 1 左。国内外文献对于核桃改善记忆的研究目前多集中在核桃仁<sup>[7]</sup>、核桃油<sup>[8]</sup>、核桃蛋白<sup>[9]</sup>、核桃提取物<sup>[10]</sup>、核桃乳<sup>[11]</sup>、核桃内种皮<sup>[12]</sup>上, 见图 1 右。



篇, 可能核桃在我国是传统的益智佳品, 对于核桃健脑的相关研究较多。国内外研究核桃健脑的相关机构很多, 其

收稿日期: 2019-05-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81760735, 21466037); 云南省科技厅-云南中医药大学联合专项 [2019FF002 (-006)]; 云南省重大生物医药科技专项 (2018ZF013)

作者简介: 吕泓霖 (1995—), 男, 硕士生, 从事中药、民族药及天然产物活性及机制研究。Tel: 13095360557, E-mail: 2495538944@qq.com

\*通信作者: 赵声兰 (1962—), 女, 硕士, 教授, 从事药食资源研究与开发利用研究。Tel: 13330431529, E-mail: 13330431529@163.com

中美国塔夫斯大学人类老龄营养研究中心发文6篇居首，主要方向是核桃对老龄化引起记忆减退的研究。中国的武汉轻工大学发文量5篇排名第二，主要是核桃提高大鼠空间记忆的机理研究，伊朗的克尔曼医科大学神经科学研究

中心发文量3篇排名第四，其中我国对于核桃健脑的研究机构较多，但发文量不太高，见图2。目前国内外对于核桃健脑研究的热点主要是核桃改善老年痴呆和核桃改善记忆方面的研究。

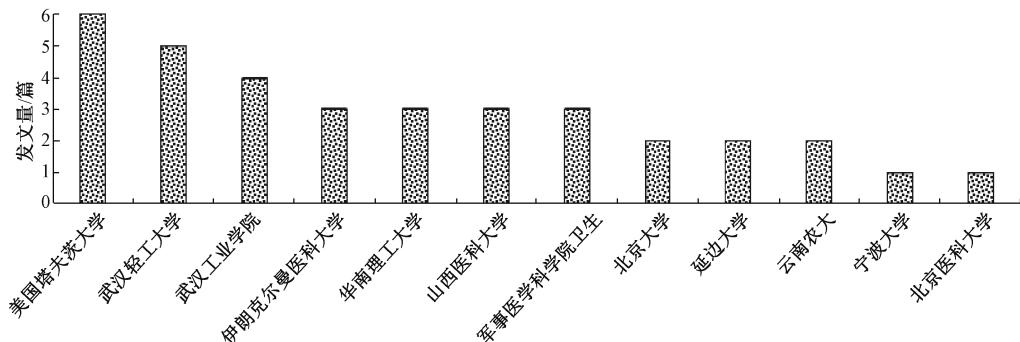


图2 国内外研究机构关于核桃健脑的发文量

基于国家知识产权-专利公布公告和中国知网专利查询，2006年到2019年间，申请核桃健脑相关发明专利67件，其中授权12件，主要集中在配方的权利要求，缺乏功能实验数据，见表1。第一件关于核桃健脑功能方向的专利于2006年申请，随着核桃健脑作用被广泛认可，核桃改善

记忆的产品开发成为近年的热点，专利申请量呈上升趋势，其中2016年核桃健脑的专利申请量达最高12件，见图3。2014年以前核桃健脑的专利申请主要集中在核桃饮料、核桃保健品领域，2014年后健脑的专利申请主要集中在核桃制剂及组合物中，见图4。

表1 改善记忆核桃产品的授权发明专利

名称	授权号/专利号	主要配方
既能辅助改善记忆力又能降血糖的即食阿胶糕及制备方法	CN106360699B/2016108855191	核桃仁100~200 g、阿胶100~200 g、亚麻籽150~250 g、黑芝麻80~130 g、低聚异麦芽糖400~600 g、阿斯巴甜0.05~0.18 g、黄酒150~250 mL
一种改善脑部记忆的组合物及其应用	CN106473076B/2016108987472	核桃10%~60%、DHA10%~30%、益智仁5%~25%、磷脂酰丝氨酸1%~25%、辅料余量
一种辅助改善记忆保健功能冲剂	CN103690627B/2013105819221	核桃1~500 g、鱼油1.0~500 g、磷脂酰丝氨酸1~500 g、卵磷脂1~500 g、大枣1~500 g、牛磺酸1.2~2.0 g、中链甘油三酸酯1~500 g、葡萄糖酸锌0.01~0.18 g
一种提高记忆力的核桃仁粉	CN103462097B/2013103360540	核桃仁200~300份、山楂核20~30份、花生米30~35份、松子仁10~20份、香蕉40~45份、橘子20~25份、迷迭香3~5份、冬虫夏草2~3份、枣仁5~6份、九仙草4~5份、峨参叶4~6份、五味子2~3份、百合3~5份、枇杷叶1~2份、钙果叶1~2份、米汤80~100份、白醋10~12份
具有辅助改善记忆功能的大枣素软胶囊及制备方法	CN1939439B/2006101135020	核桃油60%~70%、远志和大枣的粉状提取物25%~30%、大豆卵磷脂4%~8%、蜂蜡1%~3%
一种改善记忆力的中药制剂	CN104288646B/2014106120967	核桃2~5份、黄芪2~5.5份、益智仁1~3.5份、当归1.5~3份、远志0.5~2.5份、升麻0.3~2份、葛根1~2.5份、丹参1.5~3.5份、赤芍1~3份、炙甘草2~4.5份
一种用于女性保健和延缓记忆力减退的中药制剂	CN104208285B/2014104166078	白茯苓15~25份、枸杞子5~10份、桑葚5~10份、莲子5~10份、龙眼肉3~6份、核桃仁1~3份、普洱茶0.5~1.5份。按常规工艺和辅料制备成的内服制剂
一种治疗健忘、恢复记忆的中药冲剂	CN104225076B/2014104833315	淫羊藿20~30份、墨旱莲10~20份、核桃5~15份、枸杞5~15份、肉苁蓉5~15份、黑芝麻5~15份、人参5~10份、全蝎5~10份、细辛2~8份
一种具有增强记忆力作用的饮料及其制备方法	CN102783687B/2012102739822	核桃仁15~20份、花生15~20份、杏仁6~8份、红枣12~18份、龙眼肉5~10份、桑葚6~8份、枸杞子4~6份
一种增强记忆力的营养粉	CN100403932C/2006100419699	天麻40%~50%、玉米20%~30%、黑木耳5%~9%、黑芝麻3%~7%、核桃仁1%~5%、海带1%~5%、山楂1%~5%、大红枣1%~5%、花生1%~5%、黑豆1%~4%
一种改善记忆的食品	CN102754763B/2012102245818	青稞60~90 g、核桃仁油3~6 g、灵芝孢子粉2~9 g、天麻多糖1~2 g、枸杞多糖1~2 g、茶多酚3~9 g、亚麻籽油3~6 g、蜂王浆1~2 g
一种具有改善记忆力减退功能的中药制剂	CN104474429B/2014108388903	玫瑰花25~40份、浮小麦18~25份、黄精10~18份、山药10~18份、核桃仁4~10份、益智仁4~10份、白茯苓4~10份、大枣4~10份、枣仁4~10份、龙眼肉4~10份、枸杞子4~10份、桑椹4~10份、莲子4~10份

## 2 成分研究

### 2.1 核桃油 核桃仁中油脂含有量高达65%~70%<sup>[13]</sup>，含

绝大多数核桃健脑的有效物质。核桃油有改善脑缺血，促进睡眠以及提高学习记忆能力的作用<sup>[14]</sup>。研究发现核桃油

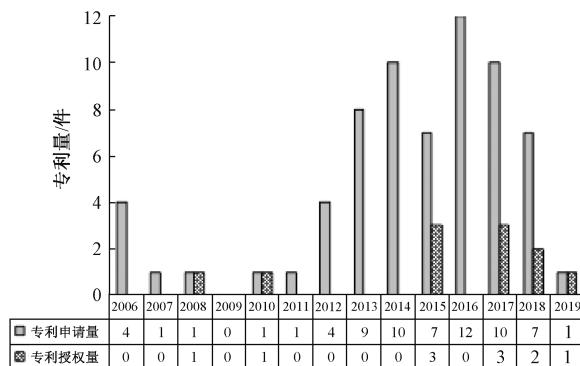


图3 近年核桃健脑专利申请量与授权量

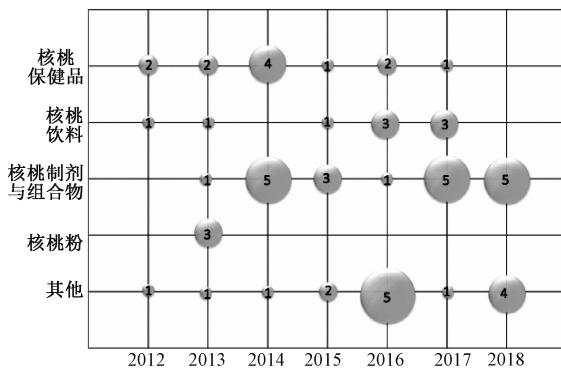


图4 近年来核桃健脑专利主题的分布

在延长小鼠跳台潜伏期的同时也能缩短逃避潜伏期，同时核桃油可逆转乙醇和 $\text{NaNO}_2$ 引起的小鼠记忆再现和记忆保持障碍<sup>[15]</sup>，表明核桃油能够影响记忆过程的若干环节，具有多靶点的作用方式。

**2.2 功能脂肪酸** 核桃油中亚油酸和 $\alpha$ -亚麻酸含有量分别达47.4%、15.8%<sup>[9]</sup>。 $\alpha$ -亚麻酸是 $\omega$ -3脂肪酸，在体内可合成人脑重要的组成成分二十二碳六烯酸(DHA)<sup>[16]</sup>，对神经元脑部细胞的发育和突触形成有着重要作用，能延长萎缩的大脑神经，使被破坏的神经再生，防止大脑功能的衰退和预防老年痴呆症。DHA能够显著降低促凋亡蛋白BAD的表达和 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )的分泌，增强磷脂酰肌醇-3激酶参与的神经保护途径，提高认知能力，对老年痴呆有治疗作用<sup>[17]</sup>。单独补充 $\alpha$ -亚麻酸、亚油酸、油酸等并不能明显提高小鼠的空间学习记忆能力，同时补充才有提高学习记忆能力的作用<sup>[18]</sup>。此外， $\omega$ -3脂肪酸对神经有很好的保护作用，主要作用方式是增强血清的总抗氧化能力，并对甲状腺功能衰退引起认知障碍有明显的缓解。

**2.3 磷脂** 核桃油中磷脂在0.2%~0.6%之间<sup>[11]</sup>。磷脂是神经细胞新陈代谢的基本物质，占大脑干重的30%，有“天然脑黄金”之称，有改善学习和记忆能力的作用。长期服用磷脂可提高血管性痴呆模型大鼠的水迷宫测试成绩，增加海马CA3区脑源型神经细胞生长因子(BDNF)阳性细胞数目，从而改善大鼠脑缺血后所致的学习记忆损害<sup>[19]</sup>。同时磷脂还可以与核桃油脂肪酸中的DHA结合起到健脑的作用。大鼠腹腔注射1-2-DHA-磷脂胆碱，可促进

海马的长时程增强效应，增强突触信息传递效能<sup>[20]</sup>。

**2.4 褪黑素** 核桃中褪黑素的含有量为2.5~3.5ng/g，食用核桃后血清中褪黑素含有量增加。褪黑素是由脑下松果体产生，能够提高人体昼夜生理节律、促进自然睡眠。褪黑素的分泌水平与神经退行性的疾病有着密切关系，补充褪黑素可明显缓解由A $\beta$ <sub>1-42</sub>引起的大鼠神经退行性疾病，减轻A $\beta$ <sub>1-42</sub>对大脑海马内神经元突触可塑性及星形胶质细胞的影响<sup>[21]</sup>。褪黑素还可以逆转脑损伤模型导致的学习记忆力下降。此外，褪黑素能有效增强D-半乳糖(D-gal)模型大鼠海马区超氧化物歧化酶(SOD)的活性和降低丙二醛(MDA)的含有量<sup>[22]</sup>。

**2.5 核桃内种皮** 核桃内种皮为核桃仁外淡黄色或黄褐色的薄膜衣，核桃中具有生物活性的多酚主要集中在内种皮，且部分酚类仅存在于核桃内种皮。苦涩的核桃内种皮中多酚含有量达57.58%<sup>[23]</sup>，核桃内种皮可提高小鼠的学习记忆能力，可减缓D-gal模型小鼠的大脑损伤，潜在的机制可能是通过减少氧化损伤和神经炎症反应<sup>[12]</sup>。核桃内种皮的提取物可增强小鼠兴奋性，提高小鼠运动能力和适应能力，可在一定程度上抑制脑组织氧化损伤，起到延缓衰老的作用，其作用可能与清除体内自由基和增强体内抗氧化酶活力有关<sup>[24]</sup>。

**2.6 核桃粕** 核桃仁制油后的粕或饼粕富含蛋白质、多酚等成分<sup>[25]</sup>。核桃粕作为核桃仁制油的副产品，一直没有得到充分利用，但其在健脑方面却有较大的应用前景。通过对核桃粕改善大鼠学习和记忆的研究，发现适量喂食核桃饼粕，大鼠的学习成绩方面，反应期明显缩短；记忆成绩方面，潜伏期有延长的趋势。但随着核桃饼粕剂量的提高，大鼠学习和记忆能力反而有下降的趋势<sup>[26]</sup>。

**2.7 核桃氨基酸** 核桃蛋白中富含多种氨基酸，其中含有量较高的是精氨酸和谷氨酸，100g核桃蛋白中约含13.36mg精氨酸。精氨酸是人体必需氨基酸，对生长发育和智力发展具有重要作用。给予NO前体精氨酸明显缩短大鼠的寻台潜伏期，促进nNOS和c-fos基因的表达，同时增加大脑皮质和海马CA1、CA3、DG区的神经元数目<sup>[27]</sup>。此外，核桃蛋白中的谷氨酸、天冬氨酸、精氨酸在体内可促进 $\gamma$ -氨基丁酸的合成，从而降低血氨，促进脑细胞呼吸，保持神经正常活动，松弛脑和神经的紧张状态<sup>[28]</sup>。

**2.8 核桃蛋白肽** 核桃粕含蛋白质30%~50%，人类摄取蛋白质经消化酶作用后，并非主要以氨基酸形式吸收，而主要是以肽的形式吸收，某些低肽不仅能提供人体生长、发育所需的营养物质，同时具有防病治病、调节人体机能等多种生理功能，许多没有生物活性的蛋白质水解为多肽后会具有活性，成为生物活性肽<sup>[29]</sup>。其中核桃粕酶解的多肽具有减缓小鼠衰老，提高小鼠水迷宫学习记忆能力的作用<sup>[30]</sup>。核桃多肽主要通过增加乙酰胆碱受体(AchR)含有量来改善东莨菪碱诱导小鼠的记忆损伤<sup>[31]</sup>。通过神经系统外模型PC12细胞研究表明，核桃多肽可有效拮抗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>及A $\beta$ <sub>25-35</sub>所致的PC12细胞的氧化损伤，从而保护神

经系统<sup>[32]</sup>。核桃蛋白蕴含丰富的生物活性肽序列，分析其氨基酸序列，制备具有健脑作用的活性多肽是未来研究的热点。

**2.9 核桃多酚** 膳食多酚改善人和动物的学习和记忆是近年研究的热点。核桃是多酚含有量较高的坚果和油料，核桃多酚主要存在核桃种皮，在核桃油的加工中主要留在核桃粕中。核桃仁多酚有显著改善记忆和认知的作用，潜在的机制可能与抗氧化、促神经元生长、改善脑血流等作用有关。核桃仁中的多酚等抗氧化物质能对抗 A<sub>β</sub> 引起的氧化应激和细胞死亡<sup>[33]</sup>，抑制脑细胞中活性氧和 NO 的产生，减缓纹状体多巴胺及其代谢产物的衰竭<sup>[34]</sup>。核桃多酚还可与核桃中其它功能类物质协同作用<sup>[35]</sup>，Willis 等<sup>[35]</sup>发

现核桃仁中的多酚类物质能与核桃仁中丰富的不饱和脂肪酸协同作用，有效改善老龄大鼠的认知与运动能力<sup>[36]</sup>。核桃内种皮多酚可以显著提高小鼠的记忆获取能力和水迷宫实验成绩。此外，核桃内种皮多酚还可减缓高脂血症小鼠的空间记忆障碍，缩短逃避潜伏期，提高脑组织 SOD 活性，降低脑组织 MDA 含量<sup>[37]</sup>。

膳食多酚依其结构可分为酚酸类、酚醇类、黄酮类、花青素类等。已知核桃中的多酚主要有鞣花酸、绿原酸、咖啡酸、没食子酸、儿茶素等<sup>[23]</sup>。这些单体化合物<sup>[38]</sup>通过不同的机制来减轻认知障碍，改善学习和记忆，详见表 2。

表 2 核桃仁中的已知多酚及其健脑相关功能机制

名称	含有量/%	健脑机制
没食子酸(3,4,5-三羟苯甲酸)	0.000 53~0.182 <sup>[42]</sup>	能增强脑内 GSH-Px、SOD、CAT 的活性，降低脑内脂质过氧化和亚硝酸盐生成 <sup>[43]</sup>
咖啡酸(3,4-二羟苯丙酸)	√ <sup>[43]</sup>	通过抑制脑内脂质过氧化和 NO 产生来改善 A <sub>β</sub> <sub>25-35</sub> 诱导的记忆缺陷和认知障碍 <sup>[45]</sup>
阿魏酸(3-甲氧基对羟苯丙烯酸)	0.006 <sup>[44]</sup>	抑制 D-gal 诱导的 AChE 活性，氧化应激，神经炎症和神经变性，从而改善记忆障碍 <sup>[46]</sup>
芥子酸(3,5-二甲氧基对羟苯丙烯酸)	0.000 5 <sup>[44]</sup>	通过抗氧化和抗炎活性改善 A <sub>β</sub> <sub>1-42</sub> 蛋白相关的病理改变，包括神经元细胞死亡和认知功能障碍 <sup>[47]</sup>
槲皮素(3,3',4',5,7-五羟基黄酮)	0.06 <sup>[44]</sup>	通过激活 Nrf2-ARE 信号传导保护小鼠免受 D-gal 诱导的认知功能损伤和神经细胞凋亡 <sup>[48]</sup>
杨梅树皮素(3,5,7,3',4',5-六羟黄酮)	√ <sup>[42]</sup>	通过抑制 AChE 和转铁蛋白受体 1(TrR1) 的表达来改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍 <sup>[49]</sup>
儿茶素(3,5,7,3',4',5-六羟黄烷醇)	0.063 <sup>[44]</sup>	通过降低血清、脑和肾的 MDA 的生成和降低脑中的 MOA-B 的水平来改善铝超载小鼠的记忆能力 <sup>[50]</sup>
芦丁(槲皮素云香二糖苷)	0.009 <sup>[42]</sup>	通过抑制 PP2A 介导的 ERK1/2 和 JNK 凋亡途径的激活和抑制 PTEN 介导的 mTOR 存活途径的活化来保护神经 <sup>[51]</sup>
对羟苯甲酸	√ <sup>[44]</sup>	-
对香豆酸(对羟苯丙烯酸)	√ <sup>[42]</sup>	通过提高 NRF-1 蛋白表达和线粒体的氧化磷酸化，增加线粒体蛋白的生物合成。通过激活 AKT 和 ERK 信号通路发挥其神经保护作用 <sup>[52]</sup>
红景天苷(对羟苯乙吡喃葡萄糖苷)	√ <sup>[42]</sup>	通过抑制 IL-6 和 TNF-α 表达水平和抑制海马神经元细胞凋亡率，来改善脑氧化和亚硝化导致的记忆障碍 <sup>[53]</sup>
香草酸(3-甲氧基对羟基苯甲酸)	0.006 9 <sup>[44]</sup>	减少 A <sub>β</sub> <sub>1-42</sub> 诱导的神经细胞凋亡和神经炎症，并改善了突触和认知缺陷 <sup>[54]</sup>
丁香酸(3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸)	0.033 83 <sup>[44]</sup>	-
绿原酸(3-咖啡酰四羟苯甲酸)	√ <sup>[44]</sup>	通过抑制 AChE 活性 ( $IC_{50} = 98.17 \mu\text{g/mL}$ ) 和清除自由基 ( $IC_{50} = 3.09 \mu\text{g/mL}$ ) 而发挥抗遗忘活性 <sup>[55]</sup>
鞣花酸(二聚没食子酸)	0.028 1~0.040 4 <sup>[44]</sup>	通过减轻氧化应激和 AChE 活性，调节 NF-κB/Nrf2/TLR4 信号通路来改善学习和记忆缺陷 <sup>[56]</sup>
胡桃醌(5-羟基-1,4-萘醌)	0.011 75 <sup>[42]</sup>	-

注：“√”表示该部位中含有该化合物；“-”表示该多酚类化合物暂没有健脑作用的文献。

### 3 讨论与展望

学习和记忆是脑的重要机能之一，改善学习记忆和延缓学习记忆能力减退是人类追求强大和健康的方向之一。随着老年人口的增加和老年化社会的发展，包括健忘症、痴呆症在内的认知功能障碍疾病已经成为人类的主要健康问题之一。我国 60 岁以上的人口中，有 70%~80% 伴有不同程度的健忘和老年痴呆，是导致老年患者死亡的“第四大杀手”。目前临幊上治疗老年痴呆的一线药物主要为乙

酰胆碱酯酶抑制剂，但仅仅起到一定延缓病情的作用，且较长时间口服这类药会对人体产生一定副作用，寻找安全可靠的预防及治疗手段已成为我国老年化社会的迫切需求<sup>[39]</sup>。其中核桃膳食可通过抑制蛋白激酶 mTOR 磷酸化、上调自噬基因 ATG7 和 Beclin 1 及微管相关蛋白 MAP1BLC3 的转化，上调保护性自噬，显著减少海马和纹状体中多聚泛素化蛋白聚集<sup>[40]</sup>。核桃的甲醇提取物中分子量小于 10 kDa 的既不是脂、也不是蛋白质的有机化合物，不仅可

抑制早老性痴呆动物大脑中 A<sub>B</sub> 纤维化，还能脱纤维化，而氯仿提取物却没有此作用<sup>[41]</sup>，表明存在于核桃中的多酚化合物可能是其抗淀粉样蛋白的活性成分。

核桃一直以来被历代医家认为是健脑益智佳品，近代科学研究也发现核桃具有明显的健脑作用。其中核桃的化学成分复杂，通过多靶点协同产生健脑作用，但目前文献是对核桃中的脂肪酸、磷脂、褪黑素、多酚以及精氨酸、蛋白肽等单一成分健脑的研究，核桃整体健脑的分子机制一直没有深入研究。目前网络药理学发展迅速，应用网络药理学方法研究核桃健脑的机制，由寻找单一靶点转向综合网络分析，找到核桃多组分相互作用的关系是未来核桃健脑研究的新方向。

#### 参考文献：

- [ 1 ] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志 [ M ]. 北京：科学出版社，2004：1044.
- [ 2 ] 赵声兰, 陈朝银, 葛 锋, 等. 核桃油功效成分研究进展 [ J ]. 云南中医学院学报, 2010, 33(6) : 71-74.
- [ 3 ] 杜 琼. 突破发展瓶颈实现云南核桃产业高质量发展 [ J ]. 创造, 2018(12) : 60-62.
- [ 4 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部 [ S ]. 北京：中国医药科技出版社，2015：279.
- [ 5 ] 李时珍. 本草纲目 [ M ]. 北京：人民卫生出版社，1982：1803-1804.
- [ 6 ] Haider S, Batool Z, Ahmad S, et al. Walnut supplementation reverses the scopolamine-induced memory impairment by restoration of cholinergic function via mitigating oxidative stress in rats: a potential therapeutic intervention for age related neurodegenerative disorders [ J ]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(1) : 39-51.
- [ 7 ] Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 914273.
- [ 8 ] 陈 亮, 王丽梅, 郭艳芬, 等. 核桃油、紫苏油、α-亚麻酸、亚油酸对大鼠学习记忆的影响 [ J ]. 中国油脂, 2011, 36(10) : 33-37.
- [ 9 ] 杜 倩, 乌 兰, 刘 睿, 等. 核桃肽对幼年小鼠学习记忆能力的影响 [ J ]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(6) : 538-543.
- [ 10 ] 赵海峰, 李学敏, 肖 荣. 核桃提取物对改善小鼠学习和记忆作用的实验研究 [ J ]. 山西医科大学学报, 2004, 35(1) : 20-22.
- [ 11 ] 虞立霞, 王伟光, 洪 燕. 核桃乳改善学习记忆的实验研究 [ J ]. 饮料工业, 2015, 18(2) : 17-19.
- [ 12 ] Liu J, Chen D, Wang Z, et al. Protective effect of walnut on d-galactose-induced aging mouse model [ J ]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(3) : 969-976.
- [ 13 ] 王鸿飞, 徐 超, 周明亮, 等. 山核桃油改善小鼠记忆功能的研究 [ J ]. 中国粮油学报, 2012, 27(7) : 63-66.
- [ 14 ] 陈 丹, 赵声兰. 核桃油保健及药用功效研究 [ J ]. 亚太传统医药, 2009, 5(1) : 27-29.
- [ 15 ] 张清安, 李建科, 范学辉. 核桃油对小鼠学习记忆能力的影响 [ J ]. 陕西师范大学学报 (自然科学版), 2006, 34(4) : 89-91.
- [ 16 ] Abdel-Aleem G A, Khaleel E F. Rutin hydrate ameliorates cadmium chloride-induced spatial memory loss and neural apoptosis in rats by enhancing levels of acetylcholine, inhibiting JNK and ERK1/2 activation and activating mTOR signalling [ J ]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(4) : 367-377.
- [ 17 ] Green K N, Martinez-Coria H, Khashwji H, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels [ J ]. *J Neurosci*, 2007, 27 ( 16 ) : 4385-4395.
- [ 18 ] 王丽梅, 叶 诚, 郭艳芬, 等. DHA 油与其他 4 种油脂对大鼠空间学习记忆、脂质过氧化及其血脂水平的影响 [ J ]. 中国油脂, 2013, 38(3) : 34-38.
- [ 19 ] 张 朗, 宋焱峰, 侯一平, 等. 磷脂酰胆碱对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响 [ J ]. 营养学报, 2007, 29 ( 1 ) : 20-22.
- [ 20 ] Izaki Y, Hashimoto M, Arita J, et al. Intraperitoneal injection of 1-oleoyl-2-docosahexaenoyl phosphatidylcholine enhances discriminatory shock avoidance learning in rats [ J ]. *Neurosci Lett*, 1994, 167(1-2) : 171-174.
- [ 21 ] 张淑漫. 褪黑素通过 Notch 信号通路发挥对阿尔茨海默病 (AD) 动物模型的神经保护作用 [ D ]. 锦州：锦州医科大学, 2016.
- [ 22 ] 陈 微. 褪黑素对 D-半乳糖和 β-淀粉样蛋白所引起的过氧化损伤的保护机制研究 [ D ]. 长春：吉林大学, 2004.
- [ 23 ] 史金凤, 林玉萍, 陈朝银, 等. 核桃仁酚性成分及其生物活性研究进展 [ J ]. 中成药, 2018, 40(6) : 1360-1364.
- [ 24 ] 张泽生, 王霄然, 王田心, 等. 核桃内种皮提取物对小鼠脑损伤的改善作用 [ J ]. 食品研究与开发, 2017, 38(11) : 190-194.
- [ 25 ] 武万兴, 陈朝银, 赵声兰, 等. 固态发酵核桃粕制备活性肽及其抗氧化活性的研究 [ J ]. 食品工业科技, 2013, 34(16) : 266-271.
- [ 26 ] 樊永波, 陶兴无, 马 琳, 等. 核桃饼粕对大鼠学习、记忆和抗氧化功能的影响 [ J ]. 食品科学, 2013, 34(17) : 323-326.
- [ 27 ] 祁文秀, 刘丽霞, 郝卫成, 等. 长时间应用 L-精氨酸增强大鼠学习记忆功能和大脑皮质、海马 nNOS 或 c-fos 的表达及神经元数目的增加 (英文) [ J ]. 神经解剖学杂志, 2008(4) : 373-378.
- [ 28 ] Martinez M L, Labuckas D O, Lamarque A L, et al. Walnut (*Juglans regia* L.): genetic resources, chemistry, by-products [ J ]. *J Sci Food Agric*, 2010, 90(12) : 1959-1967.
- [ 29 ] 梁 杏, 赵声兰, 曹冠华, 等. 液态发酵核桃饼粕的初步研究 [ J ]. 中国酿造, 2013, 32(12) : 66-69.
- [ 30 ] 陈卉平. 核桃粕蛋白抗氧化肽的分离纯化、结构鉴定及其改善记忆的研究 [ D ]. 广州：华南理工大学, 2015.
- [ 31 ] 李文治. 核桃蛋白酶解产物改善记忆功效及其压片性能研

- 究[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [32] 邹娟. 核桃多肽对体内外老年痴呆实验模型的干预作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [33] Muthaiyah B, Essa M M, Chauhan V, et al. Protective effects of walnut extract against amyloid beta peptide-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 2096-2103.
- [34] Choi J G, Park G, Kim H G, et al. *In vitro* and *in vivo* neuroprotective effects of Walnut (*Juglandis Semen*) in models of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 108.
- [35] 张天财. 鲜核桃保鲜及核桃种皮中多酚化合物的测定、纯化及功能研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2014.
- [36] Willis L M, Shukitt-Hale B, Cheng V, et al. Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(8): 1140-1144.
- [37] Shi D, Chen C, Zhao S, et al. Effects of walnut polyphenol on learning and memory functions in hypercholesterolemia Mice [J]. *J Food Nutri Res*, 2014, 2(8): 450-456.
- [38] 李冬生, 陈朝银, 赵声兰, 等. 黄酮类化合物改善记忆的机制研究[J]. 食品工业科技, 2014(10): 360-365.
- [39] 赵文姣, 孙德群. 以糖原合成酶激酶-3为靶标的抗老年痴呆新药研究进展 [J]. 有机化学, 2018, 38(7): 1596-1607.
- [40] Poulose S M, Miller M G, Shukitt-Hale B. Role of walnuts in maintaining brain health with age[J]. *J Nutr*, 2014, 144(4): 561-562; 566.
- [41] Chauhan N, Wang K C, Wegiel J, et al. Walnut extract inhibits the fibrillization of amyloid beta-protein, and also defibrillizes its preformed fibrils [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2004, 1(3): 183-188.
- [42] 梁杏. 核桃饼粕多酚提取纯化及其抗氧化和降脂活性初步研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [43] S M, T P, Goli D. Effect of wedelolactone and gallic acid on quinolinic acid-induced neurotoxicity and impaired motor function: significance to sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurotoxicology*, 2018, 68: 1-12.
- [44] 周晔, 王伟, 王成章, 等. 核桃属 (*Juglans*) 植物多酚类物质研究进展 [J]. 南京林业大学学报 (自然科学版), 2013, 37(5): 146-152.
- [45] Kim J H, Wang Q, Choi J M, et al. Protective role of caffeic acid in an A $\beta$ <sub>25-35</sub>-induced Alzheimer's disease model [J]. *Nutr Res Pract*, 2015, 9(5): 480-488.
- [46] Yang H, Qu Z, Zhang J, et al. Ferulic acid ameliorates memory impairment in d-galactose-induced aging mouse model [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2016, 67(7): 806-817.
- [47] Lee H E, Kim D H, Park S J, et al. Neuroprotective effect of sinapic acid in a mouse model of amyloid  $\beta$ <sub>1-42</sub> protein-induced Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 103(2): 260-266.
- [48] Dong F, Wang S, Wang Y, et al. Quercetin ameliorates learning and memory via the Nrf2-ARE signaling pathway in D-galactose-induced neurotoxicity in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 636-641.
- [49] Wang B, Zhong Y, Gao C, et al. Myricetin ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice via inhibiting acetylcholinesterase and down-regulating brain iron [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 336-342.
- [50] 冯星, 许东晖, 梅雪婷, 等. 硕苞蔷薇儿茶素对铝超载小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(4): 321-325.
- [51] Abdel-Aleem G A, Khaleel E F. Rutin hydrate ameliorates cadmium chloride-induced spatial memory loss and neural apoptosis in rats by enhancing levels of acetylcholine, inhibiting JNK and ERK1/2 activation and activating mTOR signalling [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(4): 367-377.
- [52] Guven M, Aras A B, Akman T, et al. Neuroprotective effect of p-coumaric acid in rat model of embolic cerebral ischemia [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4): 356-363.
- [53] Li Q, Wang J, Li Y, et al. Neuroprotective effects of salidroside administration in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7287-7292.
- [54] Amin F U, Shah S A, Kim M O. Vanillic acid attenuates A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40753.
- [55] Kwon S H, Lee H K, Kim J A, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 210-217.
- [56] Kiasalari Z, Heydarifard R, Khalili M, et al. Ellagic acid ameliorates learning and memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease: an exploration of underlying mechanisms [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(12): 1841-1852.