· 实验研究 ·

益智聪明汤对 Aβ $_{25-35}$ 致阿尔茨海默病小鼠模型 Tau 蛋白影响*

齐越[1,2], 王亚斌[2], 李纪彤[2], 王光函[1], 姜鸿[1], 秦文艳[1], 李昭[2], 刘小虎[1], 向绍杰[1], 贾冬[2]

【摘　要】**目的**　探讨益智聪明汤对 β-淀粉样蛋白(Aβ$_{25-35}$)致阿尔茨海默病模型(AD)小鼠 Tau 蛋白磷酸化位点的影响。**方法**　60 只昆明种小鼠, 随机分为假手术组, 模型组, 益智聪明汤低、中、高剂量组及多奈哌齐组, 小鼠脑海马内注射 Aβ$_{25-35}$ 制作小鼠 AD 模型, 小鼠按相应剂量灌胃给药, 连续 15 d, 1 次/d; 末次给药后, Western blot 测定小鼠脑海马 tau 蛋白磷酸化位点的表达, 苏木素-伊红染色检测小鼠脑海马神经元形态学变化。**结果**　与假手术组比较, 模型组小鼠脑海马 tau 蛋白磷酸化位点 Ser 404、Thr 231、Thr 181、Ser 396 蛋白表达水平[分别为(1.800 ± 0.172)、(2.321 ± 0.140)、(2.109 ± 0.145)、(2.761 ± 0.250)]均增加(P 均 < 0.05); 与模型组比较, 高剂量(26.0 g/kg)益智聪明汤组小鼠海马 Ser 404、Thr 231、Thr 181、Ser 396 蛋白表达水平[分别为(1.006 ± 0.158)、(1.384 ± 0.122)、(1.164 ± 0.125)、(0.978 ± 0.122)]均降低(均 P < 0.05); 益智聪明汤可改善小鼠海马区神经元细胞排列紊乱、水肿等现象, 并减少神经元死亡。**结论**　益智聪明汤可通过降低 AD 模型小鼠 tau 蛋白磷酸化水平, 减少神经元的损伤。

【关键词】益智聪明汤; 阿尔茨海默病(AD); β-淀粉样蛋白(Aβ$_{25-35}$); Tau 蛋白

中图分类号:R 21　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2018)01-0063-04　**DOI:**10.11847/zgggws1113853

Effects of Yizhicongming decoction on Tau protein in mice with Alzheimer's disease induced by β-amyloid (Aβ$_{25-35}$)

QI Yue*, WANG Ya-bin, LI Ji-tong, et al (**The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, *Shenyang*, *Liaoning Province* 110034, China)

【**Abstract**】**Objective**　To investigate the effects of Yizhicongming decoction on Tau protein hyperphosphorylation in mice with β-amyloid (Aβ$_{25-35}$)-induced Alzheimer's disease. **Methods**　Sixty mice were divided into six groups randomly: sham group, model group, low-, moderate- and high-dose Yizhicongming decoction group, and donepezil group. Aβ$_{25-35}$ was injected into the hippocampus of the mice. The mice were orally administered with either Yizhicongming decoction (mainly composed of ginseng, *Poria cocos* , *Polygonum miltiflorum Thunb*, and *Cistanche deserticola Ma*), donepezil or vehicle by gavage once a day continuously for 15 days from the second day after the Aβ$_{25-35}$ injection. The expression of phosphorylated Tau protein was measured with Western blot. The morphological changes of hippocampal neurons of the mice were observed with hematoxillin-eosin (HE) staining. **Results**　Compared with those of the sham group, the levels of phosphorylated Tau protein at sites of Ser-396 (1.800 ± 0.172), Thr-231 (2.321 ± 0.140), Thr-181 (2.761 ± 0.250), and Ser-404 (2.761 ± 0.250) in the hippocampus were significantly increased for the mice of model group (P < 0.05 for all). Compared with those of the model group, the levels of phosphorylated Tau protein at sites of Ser-396 (1.006 ± 0.158), Thr-231 (1.384 ± 0.122), Thr-181 (1.164 ± 0.125), and Ser-404 (0.978 ± 0.122) in the hippocampus were significantly increased for the mice of high-dose Yizhicongming decoction group (P < 0.05 for all). The disordered arrangement, edema, and apoptosis of hippocampal nurons were obviously alleviated in the mice treated with Yizhicongming decoction. **Conclusion**　Yizhicongming decoction can reduce neuronal apoptosis through decreasing the expression of phosphorylated Tau in mice with Alzheimer's disease induced by β-amyloid (Aβ$_{25-35}$).

【**Key words**】Yizhicongming decoction; Alzheimer's disease; β-amyloid; Tau protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的慢性神经退行性疾病, 主要病理特征为老年斑沉积、神经原纤维缠结及神经元丢失, 神经元纤维缠结的密度及分配与痴呆程度呈正相关[1], 且常常伴随着 Tau 蛋白的异常磷酸化。正常情况下, Tau 蛋白与微管蛋白相结合, 稳定神经元轴突的细胞骨架[2], 然而 Tau 蛋白的磷酸化却明显降低了 Tau 蛋白与微管蛋白结合能力, 导致轴突运输障碍, 神经元纤维缠结, 神经元丢失[3-4]。研究发现, Tau 蛋白磷酸化发生在 AD 早期, 而与 Aβ 相关的临床症状被认为是发生在 Tau 蛋白磷酸化之后[5-7], 因此, 寻找可调节 Tau 蛋白磷酸化的药物将更有益于治疗 AD。益智聪明汤由人参、茯苓、制首乌、肉苁蓉等 10 味中药组成, 具有健脾益肾填精、除痰、化瘀之功效。研究表明益智聪明汤可改善 Aβ$_{25-35}$ 侧脑室注射诱导 AD 模型小鼠的学习记忆障碍, 但具体作用机制尚不清楚。本研究以 Aβ$_{25-35}$ 侧脑室注射诱导 AD 模型小

* **基金项目:**辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金(zyzx1513); 辽宁省科技厅基金(2004226010-6)
作者单位:1. 辽宁中医药大学附属二院; 2. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室
作者简介:齐越(1977 –), 女, 辽宁沈阳人, 副研究员, 博士, 主要从事中药防治神经系统变性疾病研究。
通信作者:贾冬, E-mail: jiadg2003@126.com

鼠为研究对象，探讨益智聪明汤对 AD 模型小鼠 Tau 蛋白磷酸化及神经元的影响，旨在为益智聪明汤临床治疗 AD 的应用提供理论依据。结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物　SPF（specific pathogen free）级昆明种小鼠 60 只，雌雄各半，8 周龄，体重（20 ± 2）g，购自辽宁长生生物技术有限公司，许可证号：SCXK（辽）2015-0001。小鼠适应性饲养 1 周后开始实验，分笼饲养，自由饮食。

1.2 主要试剂与仪器　益智聪明汤（辽宁中医药大学附属第二医院）由人参 8 g、茯苓 15 g、肉苁蓉 10 g、益智仁 10 g、知母 12 g、菖蒲 5 g、远志 10 g、川芎 10 g、赤芍 10 g、牛膝 10 g 组成，含生药量 1.08 g/mL；盐酸多奈哌齐片[卫材（中国）药业有限公司]，规格：5 mg/片；$A\beta_{25-35}$（美国 Sigma 公司，批号：053M4804V）；Tau-5（美国 Invitrogen 公司，批号：1261887A）；Rabbit anti-phospho-Tau（Thr231）、（Ser404）抗体（北京博奥森生物技术有限公司）；Rabbit anti-phospho-Tau（Ser 396）抗体（美国 Santa cruz 公司）；抗 β-actin 鼠单克隆抗体（北京康为世纪生物科技有限公司）；山羊抗小鼠 IgG（H + L）二抗、山羊抗兔 IgG（H + L）二抗（北京中杉金桥生物技术有限公司）；二氨基联苯胺显色试剂盒（福州迈新生物技术开发有限公司）；即用型链霉亲和素复合物（streptavidin-biotin complex, SABC）兔 IgG 试剂盒（武汉博士德生物工程有限公司）；水合氯醛（天津市津东试剂厂）。DW-200 脑立体定位仪（成都泰盟科技公司）；TD1002B 电子台秤（四川中泯科技公司）；Western blot 电泳仪（美国 BIO-RAD 公司）；BX51 奥林巴斯显微镜（日本奥林巴斯株式会社）。

1.3 AD 模型制备　各组小鼠以 10 mL/kg 腹腔注射 3.5 % 水合氯醛麻醉后，固定于脑立体定位仪上，常规碘酒、酒精消毒。沿颅骨中线切开约 2 cm，以囟门为零点，向后 0.5 mm，旁开 1.0 mm，深度为 3.0 mm，将 3 μL 已经老化的 $A\beta_{25-35}$ 于 2 min 内缓慢注入侧脑室内，留针 5 min，缓慢拔针；假手术组注入同体积生理盐水。放入鼠笼饲养（注意保暖）。

1.4 分组与处理　小鼠按体重随机分为假手术组、模型组、益智聪明汤低、中、高剂量组（6.5、13.0、26.0 g/kg），多奈哌齐组（1.3 mg/kg），每组 10 只，造模后各组按 20 mL/kg 容积灌胃给药，每日给药 1 次，连续 15 d，假手术组和模型组给予相应体积的蒸馏水。

1.5 指标与方法

1.5.1 小鼠一般状况观察　给药期间定期观察小鼠一般状况，包括饮食、饮水、活动、精神状态等；给药结束后，小鼠连续禁食 16 h，自由饮水，称量各组小鼠体重。

1.5.2 小鼠海马Tau蛋白磷酸化位点蛋白表达检测　采用 Western blot 法，每组随机取 3 只小鼠快速断头，冰盘上分离海马，称重；经蛋白裂解液提取总蛋白，牛血清白蛋白法（BSA）测定蛋白浓度，10 % 凝胶电泳，转膜，5 % 脱脂牛奶封闭，一抗 Ser 404（1 : 400）、Thr 231（1 : 500）、Thr 181（1 : 300）及 Ser396（1 : 400）孵育，4 ℃ 静置过夜。磷酸盐缓冲液洗涤后加入山羊抗兔 IgG（H + L）二抗（1 : 3 000）孵育，洗涤后加入超敏化学发光试剂，采用凝胶成像系统观察蛋白表达，采用 Quantity One 4.6.2 图像分析软件定量。

1.5.3 小鼠脑海马组织学观察　按常规方法对脑组织标本进行苏木素-伊红染色（hematoxillin-eosin, HE），各组小鼠以 10 mL/kg 腹腔注射 3.5 % 水合氯醛麻醉，剪开胸腔，暴露心脏，将输液针经心尖刺入左心室，右心耳处剪一小口，先用预冷生理盐水快速灌注，待右心房流出液体变透明时，将输液针连接至预冷的 4 % 多聚甲醛，先快后慢灌注，直至心脏发白、四肢及尾巴抽搐、僵硬时，断头取脑，4 % 多聚甲醛 4 ℃ 固定，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，浸蜡及包埋后，石蜡切片机切片，厚度 5 μm，脱蜡到水，染色，透明，封片，显微镜下观察。

1.6 统计分析　计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，组间比较采用单因素方差分析，多重比较采用最小显著差法，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

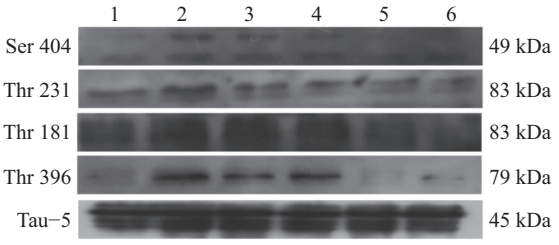
2 结　果

2.1 益智聪明汤对小鼠一般状况及体重影响　各组小鼠观察期间饮食、饮水、活动、精神状态均正常；假手术组、模型组、益智聪明汤低、中、高剂量组、盐酸多奈哌齐组小鼠体重分别为（32.3±1.3）、（31.5±1.6）、（31.2 ± 1.1）、（32.7 ± 1.4）、（33.1 ± 1.2）、（32.1 ± 1.5）g；各组小鼠体重无明显差异。

2.2 益智聪明汤对 AD 小鼠海马组织 tau 蛋白表达影响（图 1、表 1）　与假手术组比较，模型组小鼠脑海马 tau 蛋白磷酸化位点 Thr231、Ser404、Thr 181 及 Ser 396 蛋白表达明显升高；与模型组比较，高剂量益智聪明汤组、盐酸多奈哌齐组小鼠脑海马 tau 蛋白磷酸化位点 Thr231、Ser404、Thr 181 及 Ser 396 蛋白表达水平明显降低（$P < 0.05$）。

2.3 益智聪明汤对 AD 小鼠海马组织病理结构影响（图 2）　结果显示，假手术组小鼠脑海马区神经元细胞排列整齐，有序，间隙正常，细胞核清晰，核仁明显，胞浆着色均匀、淡染，细胞膜完整，细胞周围组织结构完整（图 2A）；模型组小鼠海马区神经元细胞排列紊乱，水肿，细胞核固缩，胞浆着色不均，细胞膜边缘欠完整，可见神经元细胞死亡留

下的空泡(图 2B)；益智聪明汤 6.5 g/kg 组小鼠脑组织海马区神经元细胞排列疏松，锥体细胞层变宽(图 2C)；益智聪明汤 13.0 g/kg 组小鼠脑海马区神经元细胞排列比较紧密，细胞核仁清晰，散在的神经元细胞减少(图 2D)；益智聪明汤 26.0 g/kg 组小鼠海马区神经元细胞排列有序，锥体细胞排列紧密，细胞层数增加，部分神经元细胞的神经突触恢复(图 2E)；盐酸多奈哌齐组小鼠脑组织神经元细胞排列整齐，锥体细胞层明显，可见少量核固缩，与周围组织存在间隙(图 2F)。



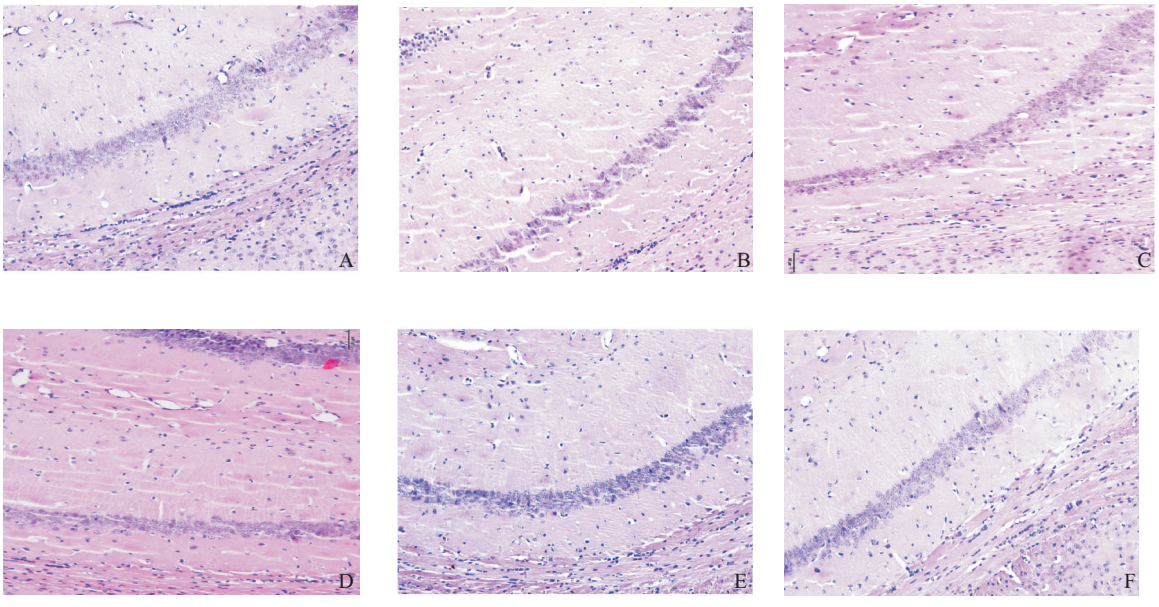
注：1：假手术组；2：模型组；3 ~ 5：益智聪明汤 6.5、13.0、26.0 g/kg 组；6：盐酸多奈哌齐组。

图 1　益智聪明汤对 AD 小鼠海马组织 tau 蛋白表影响

表 1　益智聪明汤对 AD 小鼠海马组织 tau 蛋白表影响($\bar{x} \pm s$, n=3)

组别(g/kg)	Ser 404	Thr 231	Thr 181	Ser 396
假手术组	1.000 ± 0.031	1.000 ± 0.134	1.000 ± 0.0768	1.000 ± 0.123
模型组	1.800 ± 0.172[a]	2.321 ± 0.140[a]	2.109 ± 0.145[a]	2.761 ± 0.250[a]
益智聪明汤 6.5	1.626 ± 0.041	2.178 ± 0.605	1.876 ± 0.132	1.738 ± 0.051[b]
13.0	1.212 ± 0.021[b]	1.839 ± 0.255	1.645 ± 0.125[b]	1.823 ± 0.159[b]
26.0	1.006 ± 0.158[b]	1.384 ± 0.122[c]	1.164 ± 0.125[c]	0.978 ± 0.122[c]
盐酸多奈哌齐组	1.108 ± 0.179[b]	1.214 ± 0.316[c]	0.921 ± 0.441[c]	1.012 ± 0.024[c]

注：与假手术组比较，a $P < 0.05$；与模型组比较，b $P < 0.05$，c $P < 0.01$。



注：A：假手术组；B：模型组；C、D、E：益智聪明汤 6.5、13.0、26.0 g/kg 组；F：盐酸多奈哌齐组。

图 2　益智聪明汤对 AD 小鼠海马神经元组织形态学影响(HE，×20)

3 讨　论

AD 的 2 个显著病理特征是细胞外老年斑(SP)和神经细胞内神经元纤维缠结(NFTs)，前者核心成分是 Aβ，后者由过度磷酸化的 tau 蛋白构成。目前，尚不清楚 2 大病理特征之间的相互联系。一般认为，在 AD 中，Aβ 可以诱发或者加速 tau 蛋白的过度磷酸化，而过磷酸化的 tau 蛋白又可加速 Aβ 的沉积。研究表明在淀粉样前体蛋白/早老素-1(β-amyloid precursor protein/presenlin，APP/PS1)转基因鼠中，Aβ 形成后出现 tau 蛋白过磷酸化，而 tau 蛋白转基因鼠并未发现 Aβ 沉积，说明发生 AD 时 Aβ 沉积应该在 tau 蛋白过磷酸化的上游[8]，体外制备和阿尔茨海默病模型小鼠脑内提取的 Aβ 低聚物均可促进 tau 蛋白在 AD 特异位点的过度磷酸化[9]。Götz[10]等向转入 P301L 突变 tau 基因小鼠海马内注射凝聚态 $A\beta_{1-40}$，导致其脑内 NFTs 增加 5 倍。另有研究发现，AD 患者脑组织中存在 Aβ 与 tau 蛋白形成的复合体[11]，此复合体可作为 Aβ 集聚点，加速 Aβ 聚合沉积[12]。

在 AD 患者脑中，tau 蛋白表现为异常过度的磷酸化，磷酸化水平是正常脑的 3 ~ 4 倍[13]。流行病学调查显示，至少 95 % AD 患者存在 tau 蛋白病变[14]。正常生理条件下，tau 蛋白总是处于与微管结合或与其分离的动态平衡之中，这种状态是维持正常生理功能所必需的。研究认为，AD 患者脑内存在的 tau 蛋白主要有过度磷酸化 tau 蛋白（ADP -tau），聚集为配对螺旋样纤维丝（paired helical filament, PHF）的 tau 蛋白（PHF-tau），还有正常 tau 蛋白（C-tau）。Tau 蛋白至少有 45 个位点可以被磷酸化[15]，调节 tau 蛋白与微管亲和力的位点则主要是丝氨酸与苏氨酸磷酸化位点[16]，大多集中分布在脯氨酸富集区和 C 末端区，少数分布在微管结合区，以 Thr181、Thr231、Ser262、Ser199、Ser396 和 Ser404 等研究较深入，且它们的磷酸化被认为是 AD 发病的前兆[17－18]。tau 蛋白与 Aβ 之间存在着密切关系，AD 脑内大量存在的 Aβ 可促使 tau 蛋白过度磷酸化，而过度磷酸化的 tau 蛋白又可加剧 Aβ 对神经元的毒性作用，表现为神经元的变性、丢失，且严重程度与认知功能障碍严重性呈正相关。

益智聪明汤由人参、茯苓、制首乌、肉苁蓉等 11 味中药组成，具有甘温益气，健脾养胃，甘温入肾，补益精血等功效。研究表明：人参提取物及人参总皂苷可改善痴呆模型小鼠学习记忆功能障碍[19]；制首乌水煎剂可显著拮抗东莨菪碱所致小鼠记忆障碍，具有改善学习记忆的作用[20]；肉苁蓉具有良好的抗 AD 作用，其改善学习记忆障碍的机制可能包括增强自由基清除酶活性、减轻脂质过氧化、抑制细胞凋亡、抑制活性氧生成抗炎及调节凋亡信号通路等[21]。此外，肉苁蓉提取物还可提高神经母细胞瘤细胞（SH-SY5Y）中烟碱型乙酰胆碱受体 α3 及 α7 亚单位的蛋白表达水平，对抗 Aβ 造成的细胞损伤[22]。石菖蒲可抑制 AD 模型大鼠脑组织中氧自由基的产生，减轻氧自由基对脑组织的损伤，提高其学习记忆能力，从而有效地改善和延缓脑组织衰老[23]。远志总皂甙及远志根的正丁醇提取物均能改善 AD 模型动物的学习记忆功能，对老年性痴呆的胆碱能系统功能减退有一定的改善效应[24]。本研究结果表明益智聪明汤可明显降低 AD 小鼠脑海马中 tau 蛋白磷酸化位点（Thr231）、tau（Thr181）、tau（Ser404）及 tau（Ser 396）蛋白表达水平，改善小鼠脑海马区神经元细胞排列紊乱、水肿等现象，减少神经元死亡。提示，益智聪明汤可通过抑制 Tau 蛋白磷酸化表达水平，对大鼠脑海马内神经元起到保护作用，从而改善其学习记忆障碍。

参考文献

[1] 陈魁敏, 周恒伟, 李玉芳, 等. 小檗碱改善 AD 模型小鼠认知障碍作用[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(5): 614 – 616.

[2] Scholz T, Mandelkow E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71: 3139 – 3150.

[3] Brunden KR, Ballatore C, Lee VM, et al. Brain-penetrant microtubule-stabilizing compounds as potential therapeutic agents fo r tauopathies[J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40: 661 – 666.

[4] Duan Y, Dong S, Gu F, et al. Advances in the pathogenesis ofAlzheimer'sdisease:focusingontau-mediatedneurodegeneration[J]. Transl Neurodegener, 2012, 1: 24.

[5] Desikan RS. Amyloid-beta-associated clinical decline occurs only in the presence of elevated P-tau[J]. Arch Neurol, 2012, 69: 709– 713.

[6] Obulesu M, Venu R, Somashekhar R. Tau mediated neurodegeneration: an insight into Alzheimer's disease pathology[J]. Neurochem Res, 2011, 36: 1329 – 1335.

[7] Desikan RS. Amyloid-beta associated volume loss occurs only in the presence of phospho-tau[J]. Ann Neurol, 2011, 70: 657 – 661.

[8] Castellani RJ, Nunomura A, Lee HG, et al. Phosphoiylated tau: toxic, protective, or none of the above[J]. Alzheimers Dis, 2008, 14: 377 – 383.

[9] De Felice FG, Wu D, Lambent MP, et al. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by Abeta oligomers[J]. Neurobiol Aging, 2008, 29: 1334 – 1347.

[10] Götz J, Chen F, van Dorpe J, et al. Formation of neurofibrillary tan gles in P301l tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils[J]. Science, 2001, 293: 1449 – 1491.

[11] Fein JA, Sokolow S, Miller CA, et al. Co-localization of amyloid beta and tau pathology in Alzheimer's disease synaptosomes[J]. Ameri can Journal of Pathology, 2008, 172: 1683 – 1692.

[12] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Aβ and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer' s disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103: 1953 – 1958.

[13] Iqhal K, Liu F, Gong CX, et al. Tau in alzheimer disease and related tauopathies[J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7: 656 – 664.

[14] Mitchell TW, Nissanov J, Han LY, et al. Novel method to quantify neuropil threads in brains from elders with or without cognitive impairment[J]. J Histochem Cytochem, 2000, 48: 627 – 638.

[15] Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease[J]. Trends MoI Med, 2009, 15: 112 – 119.

[16] Yuzwa SA, Vocadlo DJ. O-GlcNAc modification and the tauopathies: insights from chemical biology[J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6: 451 – 454.

[17] Diniz BS, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and β-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer' s disease? A system atic review and meta-analys is of the literature[J]. World J Biol Psychiatry, 2008, 9: 172 – 182.

[18] 隋璐, 陈铎, 金戈. EGCG 对阿尔茨海默病小鼠神经保护作用及机制[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(10): 1282 – 1284.

[19] Mook-Jung I, Hong HS, Boo JH, et al. Ginsenoside Rb1 and Rg1 improve spatial learning and increase hippocampal synaptophysin level in mice[J]. J Neurosci Res, 2001, 63: 509 – 515.

[20] 邹莉波, 刘干中. 部分中药对动物学习记忆功能的影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 5: 16 – 18.

[21] Liu FX, Wang XW, Luo L, et al. The effects of glycosides of *Cistanche* on learning and memory in amyloid peptide induced in Alzheimer 's disease mice and its possible mechanism[J]. Chin Pharmacol Bull, 2006, 22: 595 – 599.

[22] Wang H, Xu Y, Yan J, et al. Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against beta amyloid induced cell injury[J]. Brain Res, 2009, 1283: 139 – 147.

[23] Qi XL, Gu R, Hao XY, et al. Protective effects of Herb Cistanches against the neuro toxicity of Amyloid peptide in SH-SY5Y cells[J]. Chin Hosp Pharm J, 2008, 28: 440 – 442.

[24] 陈骐, 张宇燕, 杨洁红, 等. 远志石菖蒲配伍抗阿尔茨海默病模型大鼠脑自由基损伤的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5: 579 – 581.

收稿日期: 2017 - 01 - 23　　（解学魁编校）