doi:10.11659/jjssx.05E022094

·基础研究·

麦冬皂苷 D 改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究

李 倩,张烨君,李 燃,岳宇坤,娄 展 (河北北方学院附属第一医院神经内三科,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探究麦冬皂苷 D 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠认知功能障碍的作用及其机制。**方法** 将 72 只大鼠随机分为假手术组、模型组、麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组、麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组,每组 12 只。除假手术组外,其余各组均建立 AD 大鼠模型,药物干预 4 周。水迷宫试验检测大鼠认知能力;HE 染色检测海马组织病理变化;尼氏染色检测海马组织尼氏体变化,评估神经元情况;检测海马组织氧化应激指标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平和乙酰胆碱转移酶(ChAT)、乙酰胆碱(Ach)、乙酰胆碱酯酶(AChE)水平;Western blot 检测脑源性神经营养因子(BDNF)、酪氨酸激酶受体 B(TrkB)蛋白表达水平。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠逃跑潜伏期延长($P<0.05$),穿越目标象限次数减少($P<0.05$),在目标象限停留时间缩短($P<0.05$);与模型组比较,麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg组和盐酸多奈哌齐组大鼠逃跑潜伏期均缩短($P<0.05$),穿越目标象限次数增加($P<0.05$),在目标象限停留时间延长($P<0.05$)。模型组较假手术组出现明显神经元排列紊乱、海马组织空洞增多,尼氏体数量减少,麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg组和盐酸多奈哌齐组较模型组海马组织病理情况出现不同程度的改善,尼氏体数量增多。与假手术组比较,模型组大鼠海马组织 MDA、AChE 水平升高($P<0.05$),SOD、GSH-Px、ChAT、Ach 水平降低($P<0.05$),BDNF、TrkB 蛋白表达水平均下调($P<0.05$);与模型组比较,麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组大鼠海马组织 MDA、AChE 水平降低($P<0.05$),SOD、GSH-Px、ChAT、Ach 水平升高($P<0.05$),BDNF、TrkB 蛋白表达水平均上调($P<0.05$)。**结论** 麦冬皂苷 D 可改善 AD 大鼠认知功能障碍,减轻氧化应激,调节神经递质平衡,其机制可能与调控 BDNF/TrkB 信号通路相关。

[关键词] 麦冬皂苷 D;阿尔茨海默病;氧化应激;BDNF/TrkB 信号通路

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-23

Mechanism of ophiopogonin D on improving cognitive function of model rats with Alzheimer's disease

LI Qian, ZHANG Ye-jun, LI Ran, YUE Yu-kun, LOU Zhan (Third Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore the effect and mechanism of ophiopogonin D on cognitive dysfunction of model rats with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 72 rats were randomly divided into the sham operation group, the model group, the ophiopogonin D 10 mg/kg group, the ophiopogonin D 20 mg/kg group, the ophiopogonin D 40 mg/kg group and the donepezil hydrochloride group, with 12 rats in each group. Except for the sham operation group, AD rat models were established in other groups, and the drug intervention lasted for 4 weeks. The cognitive ability of rats was detected by water maze test, and the pathological changes of hippocampal tissues were detected by HE staining. Nissl staining was used to detect the Nissl body changes of hippocampal tissues, and the condition of neurons was evaluated. The levels of oxidative stress indicators of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), choline acetyltransferase (ChAT), acetylcholine (Ach) and acetyl cholinesterase (AChE) of hippocampal tissues were detected. Western blot was used to detect the protein expression levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB). **Results** Compared with the sham operation group, the escape latency of rats in the model group was lengthened ($P<0.05$), the frequency of crossing the target quadrant was reduced ($P<0.05$), and the stay time in the target quadrant was shortened ($P<0.05$). Compared with the model group, the escape latency of rats in ophiopogonin D 20 mg/kg and 40 mg/kg groups and the donepezil hydrochloride group were shortened ($P<0.05$), the frequency of crossing the target quadrant was increased ($P<0.05$), and the stay time in the target quadrant was prolonged ($P<0.05$). The neurons in the model group were significantly disordered, the hippocampal cavity was increased and the number of Nissl bodies was decreased compared to the sham operation group, and the hippocampal histopathology showed different degrees of improvement and the number of Nissl bodies was increased in ophiopogonin D 20 mg/kg and 40 mg/kg groups and the donepezil hydrochloride group compared to the model group. Compared with the sham operation group, the levels of MDA and AChE in hippocampal tissues of rats in the model group were increased ($P<0.05$), while the levels of SOD, GSH-Px, ChAT and Ach were reduced ($P<0.05$), and the protein expression levels of BDNF and TrkB were down-regulated ($P<0.05$). Compared with the model group, the levels of MDA and AChE in hippocampal tissues of

[基金项目] 张家口市重点研发计划项目(2121159D)

[通信作者] 李 倩,E-mail:Lq630329852@163.com

rats in ophiopogonin D 20 mg/kg and 40 mg/kg groups and the donepezil hydrochloride group were reduced ($P<0.05$), while the levels of SOD, GSH-Px, ChAT and Ach were increased ($P<0.05$), and the protein expression levels of BDNF and TrkB were up-regulated ($P<0.05$). **Conclusion** Ophiopogonin D can improve the cognitive dysfunction of rats with AD, reduce oxidative stress, regulate the balance of neurotransmitters, which may be related to regulation of BDNF/TrkB signaling pathways.

Keywords: ophiopogonin D; Alzheimer's disease; oxidative stress; BDNF/TrkB signaling pathways

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进展缓慢的神经退行性疾病,为临床最常见的痴呆类型[1],其特征是细胞外淀粉样斑块、细胞内神经原纤维缠结和神经元死亡[2]。β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)是淀粉样斑块的主要成分,Aβ 升高与认知缺陷的严重程度有关[3]。研究表明,激活的小胶质细胞和神经炎症可引起氧化应激和神经元损伤,导致 AD 患者脑内形成淀粉样斑块和缠结[4]。AD 主要依靠药物治疗,对于认知症状采用胆碱酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂联合治疗,对于精神行为症状采用非典型抗精神病药和 5-羟色胺类药[5]。尽管近年来临床在 AD 的治疗方面取得了很大进展,但疗效并不令人十分满意。因此,开发新的 AD 治疗药物具有重要意义。中医药作为医学重要组成部分,对于改善 AD 患者症状具有显著作用[6]。麦冬皂苷 D 是一种从麦冬中提取出的生物活性甾体苷,具有抗炎、抗氧化、止咳、抑制血栓形成等药理作用[7],但其能否改善 AD 患者认知功能障碍目前尚不清楚。因此,本研究探讨麦冬皂苷 D 对 AD 模型大鼠认知功能障碍的作用及其机制,以期为临床治疗 AD 提供参考,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

SPF 级 Wistar 大鼠 72 只,8 周龄,体质量 230 ~ 250 g,购于河北省实验动物中心,许可证号:SCXK(冀)2018-004。

β-淀粉样蛋白 1-42($A\beta_{1-42}$,美国 Sigma 公司),盐酸多奈哌齐片(重庆植恩药业有限公司),麦冬皂苷 D(HPLC≥98%,上海吉至生化科技有限公司),甲苯胺蓝染色液(北京伊塔生物科技有限公司),丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)检测试剂盒(武汉益普生物科技有限公司),乙酰胆碱转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)、乙酰胆碱酯酶(acetyl cholinesterase, AChE)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)检测试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司),脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)一抗和二抗(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.2 动物模型建立及干预方法

72 只大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为假手术组、模型组、麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组、麦冬皂苷 D 20 mg/kg组、麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组,每组 12 只。除假手术组外,其余各组均建立 AD 大鼠模型[8]。术前禁食 12 h,0.3% 戊巴比妥钠麻醉后固定于脑立体定位仪上,头顶备皮后从正中作一切口,中线旁开约 2 mm、前囟后约 3 mm、深 3 mm,用微量进液器向海马注射 $A\beta_{1-42}$ 溶液 2 μL(2.5 μg/μL),速度为 1 μL/min,注射完留针 3 min 防止溢出,缝合切口;假手术组在头顶切口用微量进液器注射等体积生理盐水,所有大鼠术后均单笼饲养。4 d 后采用水迷宫试验判断造模是否成功,与假手术组比较,逃避潜伏期缩短 1/3 表明造模成功,剔除每组造模失败的大鼠并补充相应数量。造模成功后第 2 天开始进行药物干预,麦冬皂苷 D 治疗组分别以 10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg麦冬皂苷 D 溶液灌胃,盐酸多奈哌齐组用盐酸多奈哌齐 0.9 mg/kg 灌胃,假手术组和模型组大鼠用等体积生理盐水灌胃,每日 1 次,持续 4 周。

1.3 水迷宫试验检测大鼠认知能力

干预结束前 6 d 开始水迷宫试验,第 1 天为适应性训练,未记录时间,第 2 ~ 5 天将大鼠从同一入水点放入水中,记录逃跑潜伏期,即 80 s 内大鼠下水后找到并爬上水中平台的时间,若 80 s 内大鼠未找到平台,则将其引导至平台并记录逃跑潜伏期为 80 s;第 6 天撤除平台,随机选择入水点将大鼠放入水中,记录 80 s 内大鼠在原平台所在目标象限停留时间及穿越目标象限次数。

1.4 HE 染色检测海马组织病理变化

末次水迷宫试验结束 1 h 后,每组随机选出 6 只大鼠,心脏灌注后取脑并剥离海马组织,固定于 4% 多聚甲醛 48 h。将海马组织修剪成组织块并以梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋、切片,进行 HE 染色,显微镜下观察海马组织病理变化。

1.5 尼氏染色检测海马组织尼氏体变化

将石蜡切片脱蜡入水后用甲苯胺蓝染色液染色 5 min,蒸馏水洗后用 1% 冰醋酸分化 5 s,经无水乙醇脱水、二甲苯透明 5 min,晾干后封片,避光保存,显微镜下观察尼氏体情况。

1.6 氧化应激指标和神经递质水平检测

末次水迷宫试验结束 1 h 后,将每组剩余 6 只大鼠断头取脑,冰上分离海马组织,保存于 -80 ℃冰箱。将海马组织手动匀浆并稀释,按照试剂盒说明书检测海马组织中氧化应激指标 MDA、SOD、GSH-Px 和神经递质 ChAT、Ach、AChE 水平。

1.7 Western blot 检测蛋白表达水平

将海马组织手动匀浆、裂解并提取总蛋白进行蛋白定量,用分离胶与浓缩胶制备电泳,上样并电泳(80 V、30 min,110 V 至 marker 接近底部 1 cm 左右)、转膜(220 V、90 min),以 5% 脱脂牛奶 4 ℃封闭 2 h,洗膜 3 次,一抗(1∶800)稀释液中 4 ℃振荡孵育过夜,洗膜 3 次,二抗(1∶2 000)稀释液中室温孵育 2 h,ECL 显色并用凝胶成像系统成像,Image J 软件分析条带灰度值。

1.8 统计学方法

所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,以 Graphpad Prism 6 软件作图,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较使用独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,组间两两比较使用 *LSD-t* 法,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

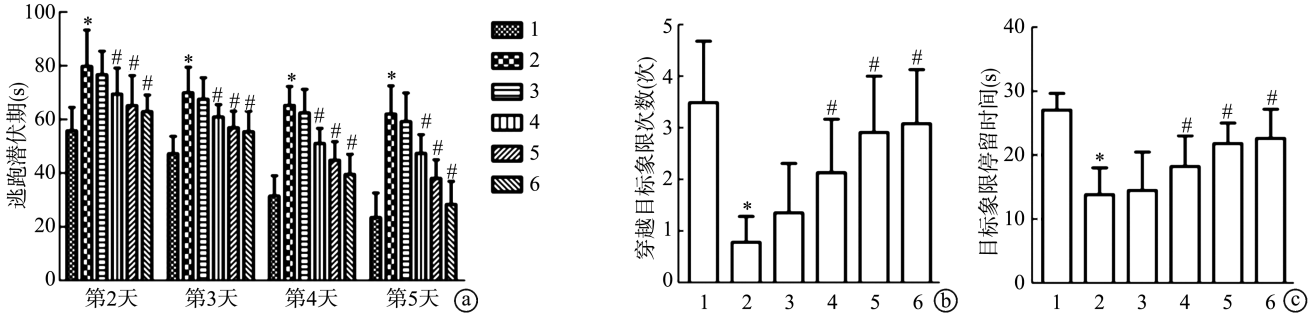
2 结果

2.1 麦冬皂苷 D 对大鼠认知能力的影响

与假手术组比较,模型组大鼠逃跑潜伏期均延长($P<0.05$),穿越目标象限次数减少($P<0.05$),在目标象限停留时间缩短($P<0.05$);与模型组比较,麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组大鼠逃跑潜伏期均缩短($P<0.05$),穿越目标象限次数增加($P<0.05$),在目标象限停留时间延长($P<0.05$),见图 1。

2.2 麦冬皂苷 D 对大鼠海马组织病理变化的影响

假手术组海马神经元无明显异常,模型组较假手术组出现明显神经元排列紊乱和海马组织空洞增多,与模型组比较,麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组上述情况均出现不同程度的改善,见图 2。



a:大鼠逃跑潜伏期;b:大鼠穿越目标象限次数;c:大鼠目标象限停留时间 1:假手术组;2:模型组;3:麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组;4:麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组;5:麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组;6:盐酸多奈哌齐组;*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 1 麦冬皂苷 D 对大鼠认知能力的影响

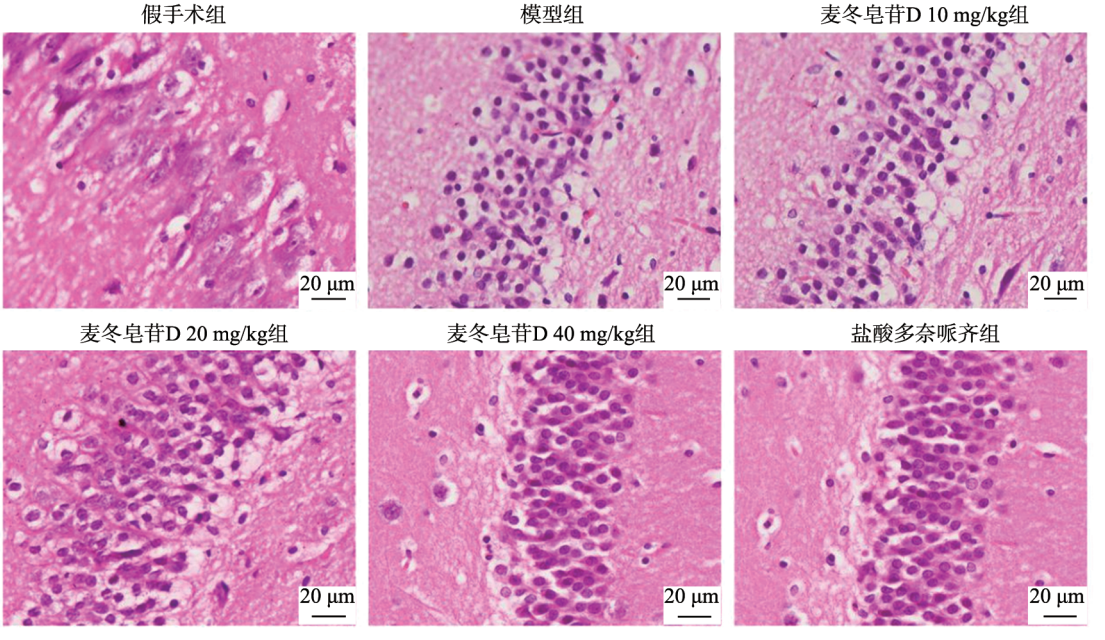


图 2 大鼠海马组织 HE 染色

2.3 麦冬皂苷 D 对大鼠海马组织尼氏体的影响

显微镜下假手术组大鼠海马神经元排列规则，尼氏体数量较多；模型组和麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组大鼠海马神经元排列不规则，尼氏体数量较少；麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组海马神经元排列整齐且尼氏体数量较模型组明显增多，见图 3。

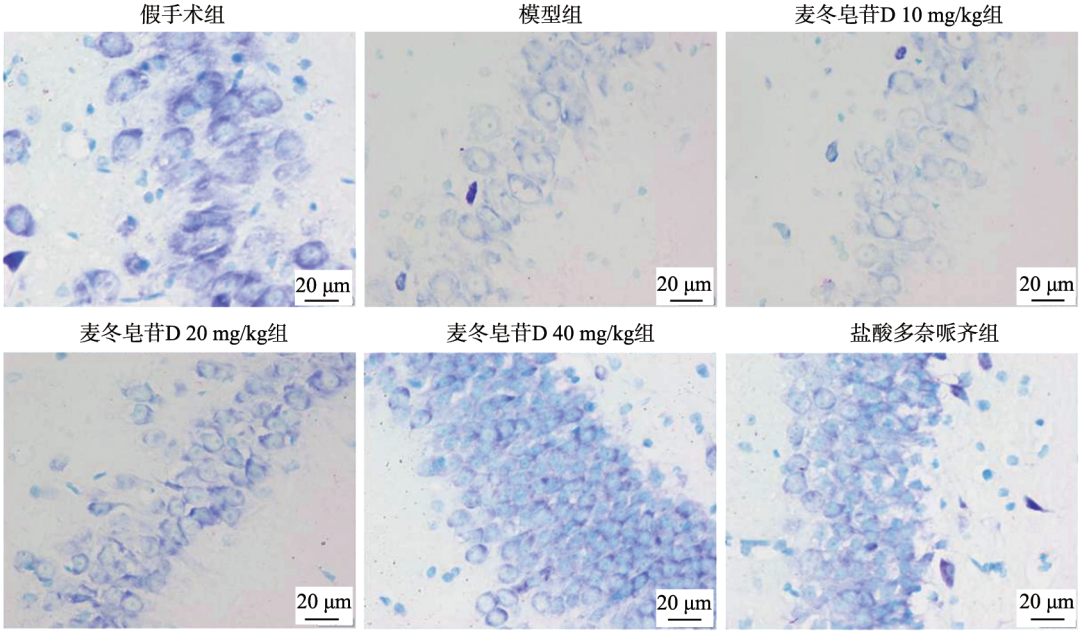
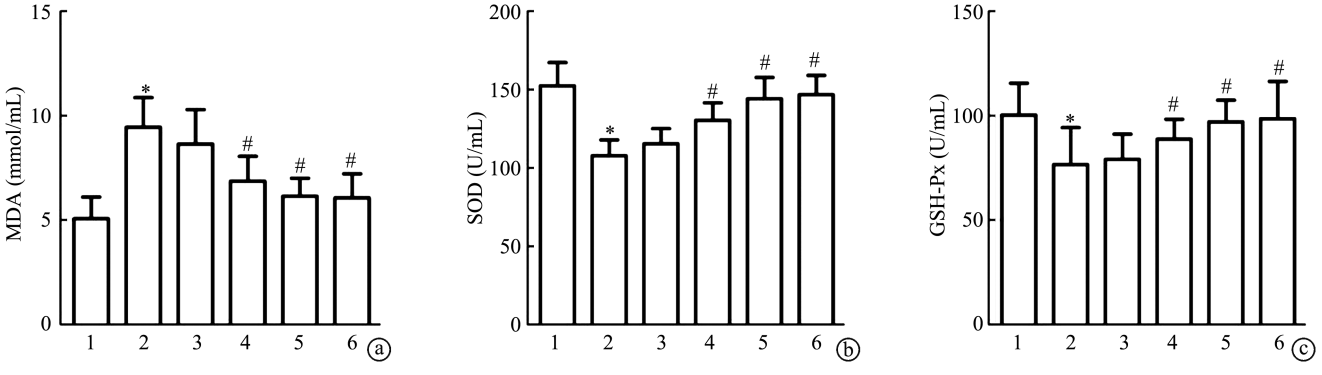


图 3 大鼠海马组织尼氏染色

2.4 麦冬皂苷 D 对大鼠氧化应激的影响

与假手术组比较，模型组大鼠海马组织 MDA 水平升高（$P<0.05$），SOD、GSH-Px 水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组大鼠海马组织 MDA 水平降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px 水平升高（$P<0.05$），见图 4。



a：大鼠海马组织 MDA 水平；b：大鼠海马组织 SOD 水平；c：大鼠海马组织 GSH-Px 水平 1：假手术组；2：模型组；3：麦冬皂苷 D 10 mg/kg组；4：麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组；5：麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组；6：盐酸多奈哌齐组；*：与假手术组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$

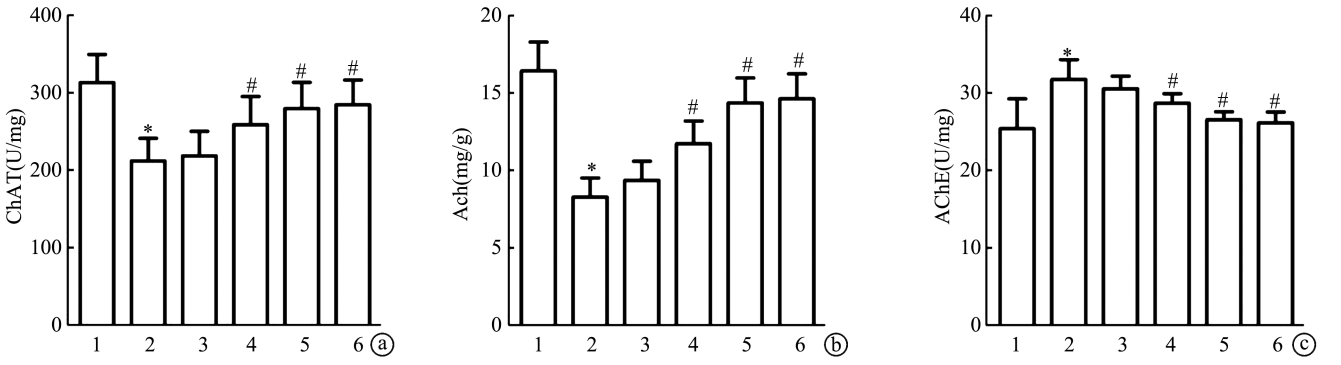
图 4 大鼠海马组织氧化应激指标水平

2.5 麦冬皂苷 D 对大鼠胆碱能神经递质的影响

与假手术组比较，模型组大鼠海马组织中 ChAT、Ach 水平降低（$P<0.05$），AChE 水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组大鼠海马组织中 ChAT、Ach 水平升高（$P<0.05$），AChE 水平降低（$P<0.05$），见图 5。

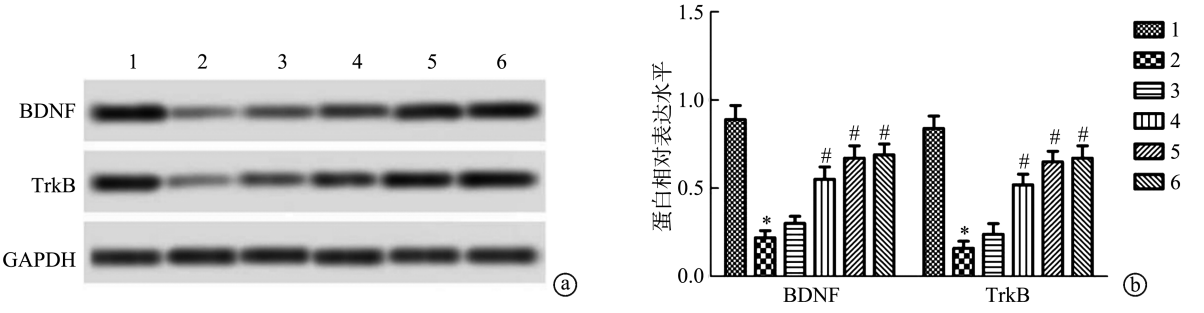
2.6 麦冬皂苷 D 对大鼠 BDNF/TrkB 信号通路的影响

与假手术组比较，模型组大鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平均下调（$P<0.05$）；与模型组比较，麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组、40 mg/kg 组和盐酸多奈哌齐组大鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平均上调（$P<0.05$），见图 6。



a:大鼠海马组织 ChAT 水平;b:大鼠海马组织 Ach 水平;c:大鼠海马组织 AChE 水平 1:假手术组;2:模型组;3:麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组;4:麦冬皂苷 D 20 mg/kg组;5:麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组;6:盐酸多奈哌齐组;*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 5 大鼠海马组织神经递质水平



a:Western blot 蛋白表达条带;b:蛋白相对表达水平 1:假手术组;2:模型组;3:麦冬皂苷 D 10 mg/kg 组;4:麦冬皂苷 D 20 mg/kg 组;5:麦冬皂苷 D 40 mg/kg 组;6:盐酸多奈哌齐组;*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 6 大鼠 BDNF/TrkB 信号通路蛋白表达水平

3 讨论

临床上常用的 AD 疗法仅能够轻微缓解症状,对疾病进展的延缓作用微乎其微,且 AD 进展到出现认知功能障碍后神经元损伤已不可逆转,故当前的研究普遍集中于 AD 的早期检测和治疗干预[9-10]。麦冬皂苷 D 因具有抗肿瘤、抗氧化、减轻代谢综合征、改善肠道菌群等广泛的药理作用而受到越来越多的关注[11-13],但对中枢神经系统的作用却鲜少报道。尼氏体是神经元的特征性结构,由粗面内质网和游离核糖体组成,神经元损伤会导致尼氏体溶解[14],其形态和数量反映了神经元功能状态。本研究结果显示,经麦冬皂苷 D 干预后,AD 大鼠逃跑潜伏期逐渐缩短,穿越目标象限次数增加,在目标象限停留时间延长,且海马神经元形态和排列得到改善,尼氏体数量增加,与刘江华等[15]的研究结果相似,表明麦冬皂苷 D 对 AD 大鼠认知功能障碍和神经元功能具有改善作用。

氧化应激发生在 AD 早期,在 AD 的发生发展中起关键作用。有轻微认知功能障碍的患者在发展为 AD 之前已被确定有氧化损伤,海马组织中蛋白、脂质和核酸的氧化产物水平与 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 水平升高有关,而 Aβ 水平较低的区域,氧化应激指标水平也较低[16-17]。Ach 是胆碱能神经元的信号递质。Liu 等[18]认为约 90% 的 AD 患者在神经冲动传递过程中缺乏 Ach。ChAT、AChE 活性的变化是间接反映 AD 胆碱能生化变化的重要指标,通过抑制突触 AChE 促进突触间隙中 Ach 降解,也是多种 AD 药物的作用机制[19-20]。据报道,麦冬皂苷 D 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,减轻肺泡上皮细胞氧化应激损伤[21]。本研究检测了 AD 大鼠海马组织氧化应激指标和胆碱能神经递质,结果显示,麦冬皂苷 D 可降低 MDA 和 AChE 水平,提升 SOD、GSH-Px 和 ChAT、Ach 水平,与赵玲琳等[22]报道的麦冬皂苷 D 能减轻心肌细胞氧化应激的作用相似,但目前鲜见麦冬皂苷 D 调节神经递质平衡的相关报道。本研究发现麦冬皂苷 D 可有效减轻 AD 大鼠氧化应激,调节神经递质平衡。

虽然我们明确了麦冬皂苷 D 可改善 AD 大鼠认知功能障碍,但其作用机制尚不明确。BDNF/TrkB 信号通路在 AD 认知功能障碍过程中具有重要作用[23],BDNF 广泛分布于中枢神经系统,可抑制 Aβ 诱导的神经元凋亡,通过与其特异性受体 TrkB 结合,激活下游信号通路,参与神经元生长和分化等过程[24-25]。Ng 等[26]研究表明,AD 患者与健康对照组比较,血清 BDNF水平显著降低。本研究检测了 AD 大鼠海马组织 BDNF/TrkB 信号通路蛋白表达水平,结果显示,AD 大鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平降低,而经

麦冬皂苷 D 干预后,AD 大鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平上调,表明麦冬皂苷 D 对 AD 的改善作用可能与调控 BDNF/TrkB 信号通路相关。

综上所述,麦冬皂苷 D 可改善 AD 大鼠认知功能障碍,可能与减轻氧化应激,调节神经递质平衡,调控 BDNF/TrkB 信号通路相关。然而由于中药活性成分的药理作用大多具有多靶点、多通路的特点,麦冬皂苷 D 是否可通过其他途径改善 AD 认知功能障碍尚未可知,未来将开展进一步研究。

[参考文献]

[1] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5789. doi: 10.3390/molecules25245789.

[2] Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(3): 779 - 794. doi: 10.3233/JAD - 180766.

[3] Du Q, Zhu X, Si J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(1): 1 - 10. doi: 10.1177/1535370219894558.

[4] Yang W, Liu Y, Xu QQ, et al. Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK-3β pathway in experimental models of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4754195. doi: 10.1155/2020/4754195.

[5] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(3):269 - 283. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254 - 9026.2021.03.001.

[6] 杨 伟,王 红,陈卓铭,等. 中药治疗与传统认知训练联合虚拟技术对阿尔兹海默病患者的疗效评价[J]. 中国康复医学杂志,2018,33(7):783 - 788. doi:10.3969/j.issn.1001 - 1242.2018.07.006.

[7] Wang Y, Li D, Song L, et al. Ophiopogonin D attenuates PM2.5-induced inflammation via suppressing the AMPK/NF-κB pathway in mouse pulmonary epithelial cells[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 139. doi: 10.3892/etm.2020.9268.

[8] 林志川,文国强,吕 艳,等. 天麻素对阿尔茨海默症大鼠神经保护作用的研究[J]. 广西医科大学学报,2020,37(8):1435 - 1441. doi: 10.16190/j.cnki.45 - 1211/r.2020.08.007.

[9] Rorabaugh JM, Chalermpalanupap T, Botz-Zapp CA, et al. Chemogenetic locus coeruleus activation restores reversal learning in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2017, 140(11): 3023 - 3038. doi: 10.1093/brain/awx232.

[10] 纭 玲,高洪梅,李 硕,等. 阿尔茨海默病早期诊断及新技术展望[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1557 - 1560. doi: 10.19930/j.cnki.jmdt.2021.10.001.

[11] Yan Z, Liu G, Liang M, et al. Ophiopogonin D inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human laryngocarcinoma through downregulation of cyclin B1 and MMP-9 and upregulation of p38-MAPK signaling[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 1877 - 1882. doi: 10.3892/ol.2018.9788.

[12] Chen S, Li X, Liu L, et al. Ophiopogonin D alleviates high-fat diet-induced metabolic syndrome and changes the structure of gut microbiota in mice[J]. FASEB J, 2018, 32(3): 1139 - 1153. doi: 10.1096/fj.201700741RR.

[13] Huang X, Wang Y, Wang Y, et al. Ophiopogonin D reduces myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating CYP2J3/EETs in rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1646 - 1658. doi: 10.1159/000493500.

[14] 刘同慎,李 冰,罗慧琼,等. 尼氏体的甲苯胺蓝组织块染色法[J]. 解剖学杂志,2018,41(4):474 - 476. doi:10.3969/j.issn.1001 - 1633.2018.04.025.

[15] 刘江华,杨 晶,张京兰,等. 开心散对 Aβ_(1-42)诱导 Alzheimer 病大鼠模型 Keap-1/Nrf2/MnSOD 信号通路的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):25 - 32. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20210103.

[16] Yu N, Huang Y, Jiang Y, et al. Ganoderma lucidum triterpenoids (GLTs) reduce neuronal apoptosis via inhibition of ROCK signal pathway in APP/PS1 transgenic Alzheimer's disease mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9894037. doi: 10.1155/2020/9894037.

[17] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 2018, 14: 450 - 464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014.

[18] Liu Y, Liu Z, Wei M, et al. Pharmacodynamic and urinary metabolomics studies on the mechanism of Schisandra polysaccharide in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Food Funct, 2019, 10(1): 432 - 447. doi: 10.1039/c8fo02067a.

[19] Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(11): 1149 - 1154. doi: 10.2174/1567205014666170203125942.

[20] Karami A, Eriksdotter M, Kadir A, et al. CSF cholinergic index, a new biomeasure of treatment effect in patients with Alzheimer's disease[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 239. doi: 10.3389/fnmol.2019.00239.

[21] 王 莹,唐兴华,孙立燕,等. 麦冬皂苷 D 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻大气细颗粒物对肺泡上皮细胞的氧化损伤[J]. 中国老年学杂志,2019,39(2):397 - 399. doi:10.3969/j.issn.1005 - 9202.2019.02.047.

[22] 赵玲琳,张 勇,薛 慧,等. 麦冬皂苷 D 对大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国循环杂志,2022,37(2):178 - 184. doi:10.3969/j.issn.1000 - 3614.2022.02.012.

[23] Iulita MF, Bistué Millón MB, Pentz R, et al. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2017, 108: 307 - 323. doi: 10.1016/j.nbd.2017.08.019.

[24] Mariga A, Mitre M, Chao MV. Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease[J]. Neurobiol Dis, 2017, 97(Pt B): 73 - 79. doi: 10.1016/j.nbd.2016.03.009.

[25] 王 硕,李 伟,王 浩,等. 基于 BDNF/TrkB 介导的海马突触可塑性研究补肝散对衰老大鼠学习记忆功能的影响[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(4):323 - 331. doi:10.3969/j.issn.1006 - 2157.2021.04.007.

[26] Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 257. doi: 10.3390/ijms20020257.

(编辑:贺绍梅)