

• 综述 •

补肾活血类中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆的研究进展

廖可欣, 董琦, 侯吉华*, 肖移生* (江西中医药大学中医学院, 南昌 330004)

摘要: Wnt 信号通路有 Wnt/ β -catenin 经典通路、Wnt/PCP 与 Wnt/ Ca^{2+} 非经典通路, 其可调控神经元生长、发育、成熟、分化和增殖等多个过程, 与老年痴呆的发生、发展及防治均有着密切联系。目前已有许多关于中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆的研究报道, 但尚缺乏总结性分析。作者综合了近年来国内外文献关于淫羊藿、人参、姜黄、西红花、丹参、琥珀等有效成分及黑逍遥散、复方地黄、大补元煎、黄精丸、养血清脑颗粒等中药复方防治阿尔茨海默病、脑血管性痴呆等老年痴呆的研究成果, 分析发现这些中药单体或是中药复方均具补肾或活血功效, 且均可激活老年痴呆动物脑内 Wnt 相关信号通路, 通过多靶点防治阿尔茨海默病、脑血管性痴呆。因此, 调控中枢神经 Wnt 信号通路可作为当前中药抗老年痴呆的重要策略之一, 其研发可围绕具有此类功效的中药或复方进行重点筛选。

关键词: 中药; Wnt 信号通路; 老年痴呆; 研究进展

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)17-2438-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230106

引用本文: 廖可欣, 董琦, 侯吉华, 等. 补肾活血类中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(17): 2438-2446.

Research Progress in the Prevention and Treatment of Senile Dementia with the Traditional Chinese Medicine for Kidney Tonifying and Blood Activating by Regulating Wnt Signaling Pathway

LIAO Kexin, DONG Qi, HOU Jihua*, XIAO Yisheng* (College of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT: Wnt signaling pathway includes Wnt/ β -catenin classical pathway, Wnt/PCP and Wnt/ Ca^{2+} non-classical pathway, which can regulate many processes such as neuronal growth, development, maturation, differentiation, proliferation, are closely related to the occurrence, development and prevention of the senile dementia. At present, there have many reports on the prevention and treatment of senile dementia by regulating Wnt signaling pathway with traditional Chinese medicine(TCM), but there is still a lack of summary analysis. This paper has synthesized the research results in recent domestic and international literatures which on the prevention and treatment of Alzheimer's disease, Vascular dementia and other senile dementia with the effective ingredients such as epimedium, ginseng, turmeric, saffron, salvia miltiorrhiza, amber, as well as with the compounds such as Hei Xiaoyaosan, Dihang compound, Dabuyuan jian, Huangjing pill and Yangxue Qingnao granule. It has found that these herbals or TCM compounds with the effects of tonifying kidney or activating blood, etc, can both activate Wnt-related signaling pathways in the brain of senile dementia animals, and play a role in multi-target prevention and treatment of Alzheimer's disease and Vascular dementia. Therefore, the regulation of Wnt signaling pathway in the brain of patients can be used as one of the important strategies of TCM for anti the senile dementia, and its research and development can focus on the screening of herbals or Chinese herbal compound with such effects.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; Wnt signaling pathway; senile dementia; research progress

老年痴呆为中老年人患者脑部功能失常的一种表现, 临床以智力衰退, 记忆障碍, 伴随行为、人格变化等为特征的一种综合病症^[1]。该病可分为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、血

管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 和混合型痴呆 (mixed dementia, MD) 3 种类型^[2]。据流行病学调查发现, 老年痴呆患者中 AD 约占 65%, VaD 约 26.7%, MD 约 8.3%^[3]。至今, 国内外研究聚焦在

基金项目: 江西省教育厅科技技术研究项目 (190638); 江西省中医药管理局科技计划重点项目 (2020Z006); 江西中医药大学研究生创新专项资金项目 (JZYC22S14); 江西中医药大学中西医结合一级学科 (江西省双一流学科)(zxylxk20220103)

作者简介: 廖可欣, 女, 硕士生 E-mail: liaokexin@jxutcm.edu.cn *通信作者: 侯吉华, 男, 硕士, 高级实验师 E-mail: 794706902@qq.com 肖移生, 男, 硕士, 副教授 E-mail: 20050832@jxutcm.edu.cn

AD 与 VaD 两类痴呆。随着中国人口老龄化加剧,老年痴呆已越来越严重地危害着广大中老年人的健康,给家庭和社会带来沉重的负担。有关老年痴呆防治的生理基础与临床研究已是医学界的热点、难点和重点方向之一。尽管现代医学关于老年痴呆的病因病机认识依然较为复杂,但是仍有许多研究报道,Wnt 信号通路 with 老年痴呆的发生、发展及预后有着紧密关联性,可作为其防治的重要调控靶点之一,并已取得学界共识^[4-5]。中医药界在此方向上亦作出了积极贡献。

古代中医并无 AD、VaD 及 MD 之分,其可与“呆证”“善忘”等病证相对应,有关该病防治已逾千年历史,经验丰富。中医认为老年痴呆病位在脑,为本虚标实之病症,“本虚”主因为患者肾精亏虚、精气不足则髓海亏虚;另一方面,脏腑功能虚衰,津液气血运行障碍,则瘀血痰浊而生,血瘀络滞、气血不畅无以上荣脑络、阻滞脑窍产生“标实”之症;虚实兼夹为患又极易形成“肾精亏虚导致血瘀络滞,血瘀络滞又加重肾精亏虚”的恶性循环,最终导致神明失用、神智失主,发为痴呆^[6-8]。针对该病机,目前已有大量的现代研究采取古今结合的方法,从各种具有补肾与活血功效的中药及复方调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆展开实验,取得较好的成绩。但暂且缺乏对此方向研究的系统性、内在规律总结的相关报道。故本文对此方向的研究进行整理,以期对中药防治该病总结规律并提供理论参考,亦为深入探究老年痴呆的防治提供新思路。

1 Wnt 信号通路 with 老年痴呆的相关性

1.1 Wnt 信号通路传导

Wnt 信号通路是一种高度保守的通路,涉及神经元生长、发育、成熟、增殖和分化等多个过程^[9]。该信号由多个 Wnt 因子及相关配体配合 Wnt 蛋白共同发挥作用,根据其配体不同,又可分为经典通路和非经典通路。Wnt 经典通路由细胞外启动因子 Wnt 蛋白与胞膜上特异性卷曲蛋白(frizzled, Fz)结合,胞内需要关键介导物 β -连接蛋白(β -catenin)参与,故又称 Wnt/ β -catenin 信号通路^[10]。非经典通路中 Wnt 蛋白分子与 Fz 受体结合后,中游传导不需 β -catenin 参与,故根据其下游结合的受体不同及效应不同,又可分为 Wnt 平面细胞极性途径(Wnt/PCP)和 Wnt/ Ca^{2+} 途径^[11]。Wnt/ β -catenin 信号通路由细胞外的 Wnt 相关蛋白

配体与胞膜上 Fz 及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 结合形成复合物,进而磷酸化胞质内蓬松蛋白(disheveled, DVL)使其激活;活化的 DVL 促使多功能激酶糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)从由结肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、轴蛋白(Axin)、GSK-3 β 形成的 APC/Axin/GSK-3 β 降解复合体中解离,以减弱该复合体对 β -catenin 的磷酸化降解,从而稳定胞浆内游离的 β -catenin 并促使其向细胞核内转移;入核后的 β -catenin 与 T 细胞转录因子(T cell transcription factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancer-binding factor, LEF)结合,进而激活 Cyclin D1、Survivin 等下游多个靶基因表达,继而产生相应的生物学效应^[12-13],见图 1。Wnt/PCP 信号通路主要表达于细胞背侧,Wnt 配体与 Fz 结合后,使 DVL 磷酸化,磷酸化的 DVL 可激活胞质内 DVL 相关形态形成活化因子-1 和 PKA 与 PKC 相关激酶(related to the PKA and PAC kinase, RAC),活化因子-1 和 RAC 进一步激活 Rho 激酶和 c-Jun 氨基末端激酶路径刺激目的基因转录^[14],见图 2。Wnt/ Ca^{2+} 信号途径是由 Wnt 配体与 Fz 结合后,可激活 G 蛋白与 DVL;G 蛋白与 DVL 共同激活磷脂酶 C(PLC),PLC 进一步水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸生成肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP3)和二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)2 种第二信使分子;IP3 可诱导 Ca^{2+} 从内质网释放,DAG 又可激活 PLC 形成正反馈,进一步增加胞质内 Ca^{2+} 浓度; Ca^{2+} 触发下游生物学效应,如激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、钙调神经磷酸酶(calcineurin)、 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性激酶 II(Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II)等,它们共同活化 T 细胞核因子和核因子 κB ,进一步调控下游目的基因转录,发挥调节细胞黏连、迁移等功能^[15],见图 2。

1.2 Wnt 信号影响老年痴呆病程

Wnt 信号通路是中枢神经生长发育的基础信号之一,亦与老年痴呆的发病机制密切相关,许多老年痴呆的动物实验和临床研究均发现存在 Wnt 信号通路相关蛋白异常及该信号通路传导受阻的改变,如负责 β -catenin 磷酸化的重要激酶之一的 GSK-3 β ,其激活可诱导 β -catenin 磷酸化和降解。许多临床研究报道,AD 患者大脑中可发现 GSK-3 β 活性增加,导致 Wnt 信号通路抑制,从而

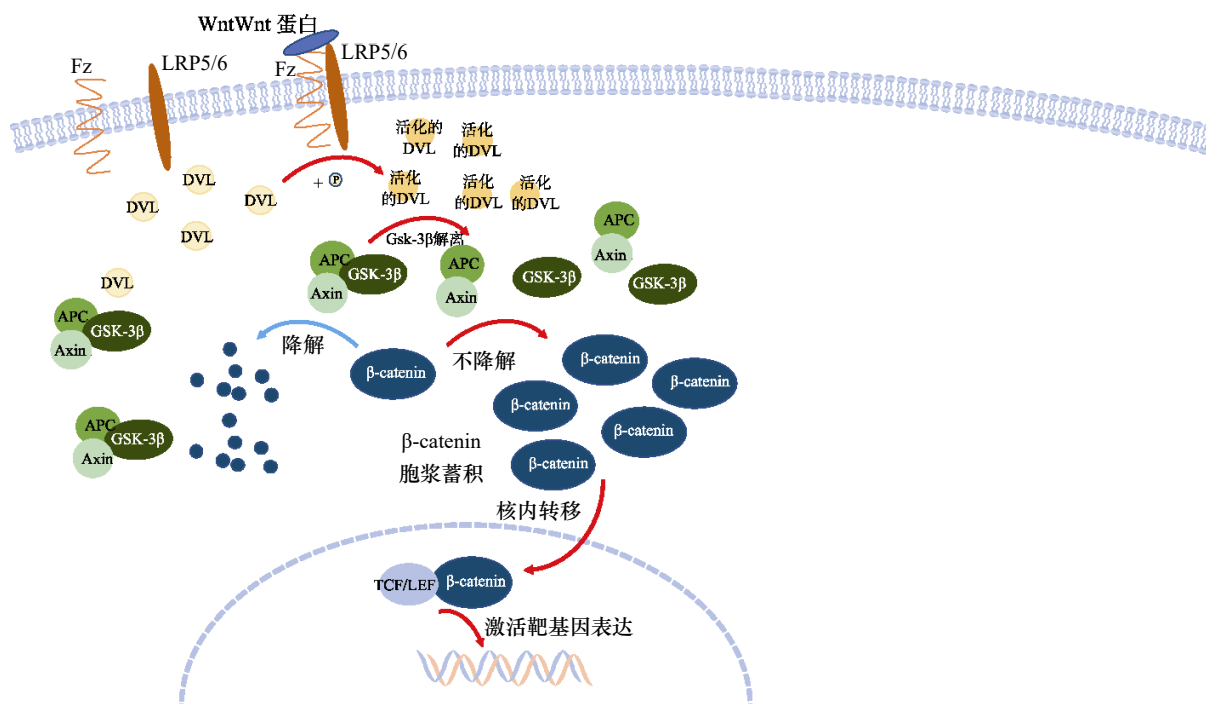


图 1 Wnt/β-catenin 信号通路

Fz-卷曲蛋白; LRP5/6-低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6; DVL-蓬松蛋白; APC-结肠腺瘤样息肉蛋白; GSK-3β-多功能激酶糖原合成酶激酶-3β; TCF/LEF-细胞转录因子/淋巴增强因子; β-catenin-β-连接蛋白。

Fig. 1 Wnt/β-catenin signaling pathway

Fz-frizzled; LRP5/6-lipoprotein receptor related proteins 5 and 6; DVL-dishevelled; APC-adenomatous polyposis coli; GSK-3β-glycogen synthase kinase-3β; TCF/LEFT-T cell transcription factor/lymphoid enhancer-binding factor; β-catenin-β-catenin.

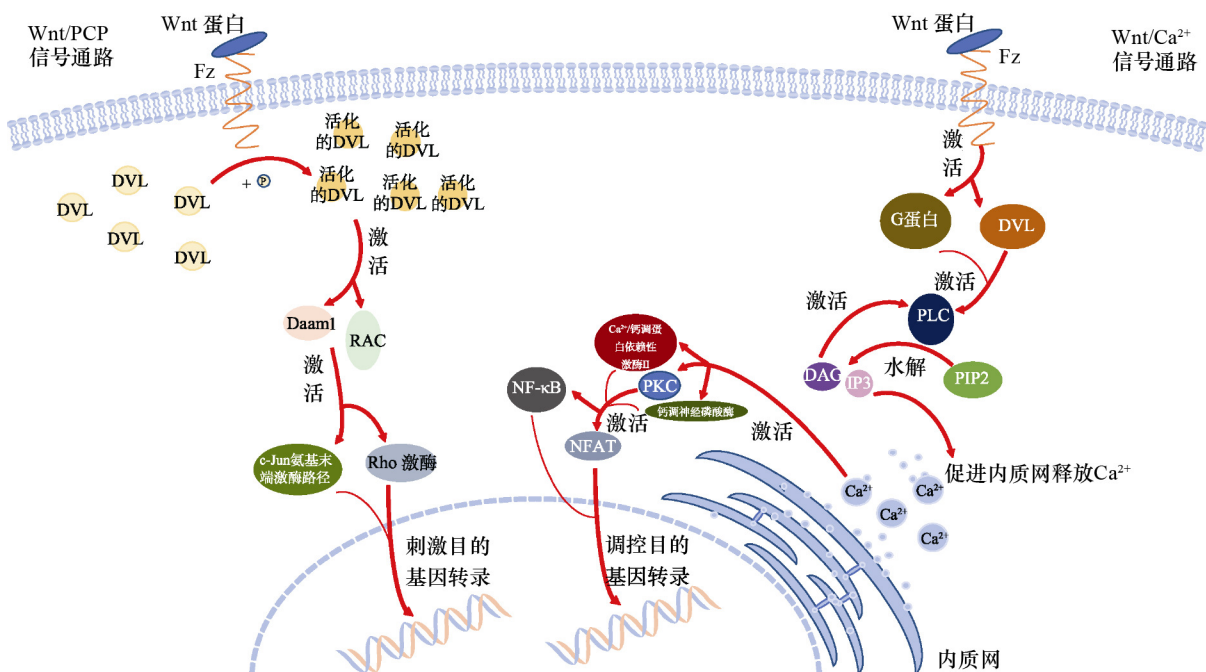


图 2 Wnt/PCP 与 Wnt/Ca²⁺ 信号通路

Daam1-活化因子-1; RAC-PKA 与 PKC 相关激酶; PLC-磷脂酶 C; PIP2-磷脂酰肌醇 4,5; DAG-二酰基甘油; IP3-肌醇三磷酸; PKC-蛋白激酶。

Fig. 2 Wnt/β-catenin and Wnt/Ca²⁺ signaling pathways

Daam1-dishevelled associated activator of morphogenesis-1; RAC-PKA and PAC related kinase; PLC-phospholipase C; PIP2-phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphat; DAG-diacylglycerol; IP3-inositol triphosphate; PKC-protein kinase C.

加重患者神经系统症状^[16-17]。Zhang 等^[18]发现 *Wnt10a* 基因敲除鼠大脑中 *Wnt10a* 的缺失可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路减少神经发生, 损害突触功能, 诱导海马神经炎症, 最终导致海马神经变性和记忆障碍, 进而表现出老年痴呆症状。Martínez 等研究发现^[11], Wnt 信号在调节突触囊泡周期、运输神经递质受体并调节与这些过程相关的不同基因的表达起着至关重要的作用, Wnt 信号通路抑制或缺陷可通过诱导突触功能障碍和神经元变性而促进 AD 进程。这些研究结果表明, Wnt 信号通路失调与老年痴呆有密切联系, 可作为其防治的重要调控靶点信号。

2 中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆

2.1 中药有效成分及复方抗 AD

淫羊藿性温, 味辛、甘, 有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效。研究表明, 该药的有效成分淫羊藿苷具有抗凋亡、抗氧化和调节细胞内钙离子浓度等作用, 对神经系统疾病有良好的治疗作用^[19]。曾克武等^[20]采用体外神经细胞培养试验, 在高糖培养的 PC12 细胞体系中加入 $30\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 A β 25-35, 同时加入 5、10、 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 淫羊藿苷, 处理 24 h, 结果发现加入不同浓度的淫羊藿苷后, 细胞内 β -catenin 表达明显升高, GSK-3 β 蛋白活性明显抑制, 且可降低 caspase-3 和 PARP 凋亡相关蛋白表达, 减轻细胞萎缩, 有效提高细胞存活率, 说明淫羊藿苷可能是通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路从而发挥神经细胞保护作用。谌梅香^[21]运用动物实验, 以 $60\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 淫羊藿苷给予双转基因淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)/早老素 (presenilin, PS)1/Tau 转基因 AD 小鼠灌胃, 连续治疗 5 个月, 结果发现淫羊藿苷可改善 AD 小鼠自主活动和探索、空间记忆能力, 减轻海马结构破坏及神经元损伤, 降低海马神经 A β 沉积, 且明显升高其 Wnt5a 蛋白及线粒体动力相关蛋白 (dynamine-related protein 1, DRP)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 和 PKC 的磷酸化水平, 提示淫羊藿苷可通过调控 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路纠正海马神经能量代谢障碍发挥抗 AD 作用。以上研究表明淫羊藿可通过调控 Wnt 经典与非经典信号通路改善脑神经细胞能量代谢发挥抗 AD 作用。

人参性寒、味甘, 有大补元气、补肾气、生津安神的功效, 其有效成分人参皂苷 (二醇)、齐

墩果酸等具有抗氧化、抗凋亡等神经保护作用^[22]。Lin 等^[23]使用雄性 APP/PS1 双转基因小鼠, 分别给予 $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的人参二醇 (protopanaxadiol, PPD) 和齐墩果酸 (oleanolic acid, OA) 连续腹腔注射治疗 28 d, 结果发现 PPD 和 OA 均能显著改善 AD 小鼠学习能力和空间定向能力, 升高其海马 β -catenin 活性、下降 GSK-3 β 活性, 且均可促进海马神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 增殖。这说明人参的有效成分 PPD、OA 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进海马 NSCs 增殖发挥抗 AD 作用。

姜黄性温, 味辛、苦, 有活血行气之功效, 其活成分多酚化合物姜黄素具有抗炎、抗氧化等作用^[24]。宋晓环等^[25]以 $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的姜黄素给雄性 APP/PS1 小鼠 (AD 模型动物) 灌胃治疗 8 周, 结果水迷宫检测数据显示其逃避潜伏期明显缩短、经过平台次数明显增加、平台象限停留时间明显延长, 表明该药可以有效改善 AD 小鼠的学习记忆功能; RT-PCR 及 Western blotting 分别检测小鼠大脑组织 β -catenin、GSK-3 β 、Synapsin1、PSD-95 mRNA 及蛋白的表达水平均明显升高, 可见姜黄素能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路以提高 AD 小鼠学习记忆能力以发挥防治 AD 作用。Tiwari 等^[26]给予大鼠海马 $2\ \mu\text{L}$ A β 1-42 注射以建立 AD 大鼠模型, 再分别以 5、10、 $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的姜黄素腹腔注射 AD 大鼠, 连续注射 20 周, 发现姜黄素可使 AD 大鼠脑内 β -catenin 水平增加, GSK-3 β 水平降低, TCF/LEF 和细胞周期蛋白-D1 (cyclinD1) 活性增加, 且 AD 大鼠海马 NSCs 增殖、分化活跃。这些结果提示姜黄素可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 诱导海马 NSCs 增殖、分化, 增强大脑自我修复机制, 发挥抗 AD 作用, 这可为治疗 AD 等神经退行性疾病提供思路。

西红花性平、味甘, 有活血化瘀、凉血安神等功效, 其主要活性成分西红花苷可调节大脑神经递质、减轻海马体氧化损伤, 发挥神经保护作用^[27-28]。林玲等^[29-30]给大鼠侧脑室一次性注射 $5\ \mu\text{L}$ A β 25-35 构建 AD 动物模型, 术后次日连续 14 d 给 AD 大鼠腹腔注射 20、 $40\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 西红花苷, 结果 AD 大鼠的学习记忆能力显著增强, 海马突触小泡蛋白 (synaptophysin, SYP)、Wnt3a、 β -catenin 表达均明显升高, GSK-3 β 表达明显减少。这表明西红花苷可激活 Wnt/ β -catenin 信号通

路, 增加海马 SYP 表达, 增强海马突触可塑性, 进而改善 AD 动物的痴呆症状。

黑逍遥散(熟地、柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、生姜、甘草、薄荷)具有益肾健脾、活血疏肝等功效, 可用于 AD 治疗^[31]。吴红彦等^[32]给大鼠海马区注射 A β 25-35 以制备 AD 模型动物, 再以 4.25、7.0、8.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的黑逍遥散水煎液给 AD 大鼠连续灌胃治疗 28 d, 利用大鼠基因表达谱芯片筛选差异表达的基因, 发现该方可调控 *zfp37*、*znf483*、*zic4*、*win*、*wisp-1*、*crebbp*、*igfbp-1*、*casq2* 等基因表达, 激活 Wnt 信号通路以抑制 A β 蛋白形成及 Tau 蛋白异常磷酸化, 从而有效治疗 AD。李晓等^[33]采用大鼠大脑海马区注射 A β 42 的方法制备 AD 大鼠模型, 再给予 AD 大鼠 4.25、8.5、17.0 g·kg⁻¹·d⁻¹ 黑逍遥散灌胃治疗 42 d, 结果发现 AD 大鼠海马组织及血清中 IL-10 的表达水平平均升高, IL-6 和 TNF- α 均降低, AD 大鼠海马 GSK-3 β mRNA 及蛋白表达水平均明显降低, 且 β -catenin 与 PPAR γ mRNA 及蛋白表达水平均显著升高, 这说明黑逍遥散可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 AD 大鼠海马区炎症反应, 进而改善 AD 动物的认知和记忆能力。可见黑逍遥散能调控 AD 动物脑内 Wnt/ β -catenin 信号通路以阻止 A β 、Tau 过磷酸化及炎症反应等基本病理改变, 具有较好的防治 AD 作用。

复方地黄(熟地黄、茯苓、何首乌、泽泻、龟板)具有益肾健脾、滋阴养血等功效, 可用于 AD 治疗^[34]。姚宏波等^[35]采用脑内注射 A β 23-35 制作 AD 大鼠, 再以 1.35、3.37 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的复方地黄提取液给 AD 大鼠灌胃治疗 30 d, 结果发现该复方能改善 AD 大鼠痴呆症状, 其海马 Axin 的 mRNA 及蛋白表达均下降、Cyclin D1 的 mRNA 及蛋白表达均升高。该研究结果提示复方地黄可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗 AD 作用。

大补元煎(人参、山药、熟地黄、杜仲、当归、山茱萸、枸杞子和炙甘草)具有补肾生髓、救本培元等功效, 有较好的神经保护作用, 可促进海马 NSCs 活力及迁移^[36]。何丽玲等^[37]以 13.2 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的大补元煎提取液给 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠灌胃治疗 30 d, 结果发现小鼠的学习记忆功能明显改善, 其海马 β -catenin mRNA 和蛋白表达水平升高, GSK-3 β mRNA 和蛋白表达水

平下降, BrdU、Dcx 和 NeuN 阳性细胞增多, 其海马神经发生增强。此研究结果说明大补元煎可通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 AD 小鼠海马神经发生, 发挥抗 AD 作用。

黄精丸(黄精、当归)具有补肾填精、益气活血等功效, 古代宫廷常将其作防痴抗衰、保健养生用途。本课题组^[38]采用临床研究观察了黄精丸治疗轻中度 AD 患者疗效, 发现该丸可有效改善 AD 患者痴呆症状、提高认知功能及生活能力、降低机体氧化应激水平。为进一步探讨其抗 AD 机制, 课题组采用皮下注射 0.14 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的 D-半乳糖 4 周联合侧脑室一次性注射 75 ng 冈田酸制作 AD 小鼠, 再给予 2.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的黄精丸提取液持续灌胃治疗 28 d, 结果发现黄精丸能有效改善 AD 动物的痴呆症状, 其机制与升高海马 β -catenin 及 CyclinD1 表达, 降低 GSK-3 β 表达, 使 A β 、Tau 过磷酸化及炎症反应等减轻有关^[39-40]。以上研究表明, 黄精丸防治 AD 疗效较好, 能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路减轻中枢神经基本病理改变。

单味中药及中药复方抗 AD 研究汇总一览表见表 1。

2.2 中药有效成分及复方抗 VaD

丹参性寒、味苦, 具有活血祛瘀、养血安神等功效, 其活性成分丹参酮可通过减轻中枢神经炎症反应、调节细胞自噬、和促进血管形成等发挥神经保护作用^[41-42]。叶明灯等^[43]采用小鼠双侧颈总动脉缩窄法构建 VaD 模型, 再以 2、4、8 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的丹参酮 B 给予 VaD 小鼠连续腹腔注射 20 d, 发现丹参酮 B 有治疗小鼠 VaD 作用, 可使其大脑 p-LRP6、Wnt1、 β -catenin 蛋白表达均升高, GSH-Px、SOD 活性均明显升高、MDA 含量显著下降。此结果提示丹参酮能调控 Wnt/ β -catenin 通路、抑制中枢神经炎症, 进而发挥治疗 VaD 作用。

琥珀性味甘、平, 有活血散瘀、镇惊安神等功效。Wei^[44]等采用夹闭单侧颈总动脉建立脑缺血大鼠模型, 再分别给予 0.21、0.42 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的琥珀乙酸乙酯提取物, 进行持续治疗 14 d, 结果发现琥珀乙酸乙酯提取物可显著改善模型大鼠的学习和记忆能力, 并抑制海马神经元凋亡, 其机制是通过调节 Wnt 信号下游 GSK3 β / β -catenin 通路发挥功能。魏翀琦^[45]采用颈动脉结扎拟血管性

表 1 单味中药及中药复方抗 AD 研究

Tab. 1 Researches of single and compound of traditional Chinese medicine on anti-AD

中药及复方	模型	给药	结果	文献
淫羊藿	以 30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ A β 25-35 处理 PC12 细胞	细胞造模的同时以 5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 淫羊藿苷干预 24 h	β -catenin 表达 $\uparrow$, GSK-3 β 蛋白活性 $\downarrow$, caspase-3 $\downarrow$ 和 PARP $\downarrow$ 、细胞萎缩、降解及细胞碎片 $\downarrow$, 细胞存活率 $\uparrow$	[20]
	APP/PS1/Tau 三转基因阿尔茨海默病模式小鼠	60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 淫羊藿苷灌胃, 连续给药 5 个月	小鼠海马区神经细胞破坏 $\downarrow$, A β $\downarrow$, ATP $\downarrow$, Wnt5a 蛋白表达 $\uparrow$, CAMKK、PKC、DRP 磷酸化水平 $\uparrow$	[21]
人参	雄性 APP/PS1 双转基因小鼠	模型小鼠给予 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的 PPD 和 OA 连续腹腔注射治疗 28 d	海马 β -catenin 活性 $\uparrow$ 、GSK-3 β 活性 $\downarrow$, 海马 NSCs 增殖 $\uparrow$	[23]
姜黄	雄性 APP/PS1 小鼠	50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 姜黄素, 持续给药 8 周	小鼠大脑组织 β -catenin、GSK-3 β 、Synapsin1、PSD-95 mRNA 及蛋白的表达 $\uparrow$	[25]
西红花	侧脑室注射 5 μL A β 25-35 建立 AD 大鼠模型	术后次日腹腔注射西红花苷 (40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 连续 14 d	SYP、 β -catenin 表达 $\uparrow$, 且 p- β -catenin、GSK3 β 的表达 $\downarrow$	[29]
		腹腔注射西红花苷-I (20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 持续给药 14 d	Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达量 $\uparrow$	[30]
黑逍遥散	海马区注射点注射 A β 25-35 溶液 1 μL 制备 AD 大鼠模型	高、中、低剂量 (17.0、8.5、4.25 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 的黑逍遥散水煎液灌胃给药, 每日 1 次, 连续灌胃 28 d	<i>zfp37</i> 、 <i>znf483</i> 、 <i>zic4</i> 基因的表达 $\uparrow$, <i>wisp-1</i> 、 <i>crebbp</i> 、 <i>igfbp-1</i> 、 <i>casq2</i> 基因的表达 $\downarrow$	[32]
	大鼠大脑海马区注射 1 μL A β 42 方法制备 AD 大鼠模型	4.25、8.5、17.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的黑逍遥散灌胃治疗 AD 大鼠 42 d	海马及血清中 IL-10 的表达 $\uparrow$, IL-6 和 TNF- α $\downarrow$, 海马 GSK-3 β mRNA 及蛋白表达 $\downarrow$, β -catenin 与 PPAR γ mRNA 及蛋白表达 $\uparrow$	[33]
复方地黄	脑内注射 A β 23-35 制备 AD 大鼠	1.35、3.37 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的复方地黄提取液灌胃治疗 AD 大鼠 30 d	海马 Axin 的 mRNA 及蛋白表达 $\downarrow$ 、Cyclin D1 的 mRNA 及蛋白表达 $\uparrow$	[35]
大补元煎	APP/PS1 双转基因小鼠	13.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的大补元煎提取液灌胃治疗 AD 小鼠 30 d	海马的 β -catenin mRNA 和蛋白表达 $\uparrow$, GSK-3 β mRNA 和蛋白表达 $\downarrow$, BrdU、Dcx 和 NeuN 阳性细胞 $\uparrow$	[37]
黄精丸	筛选 97 例 AD 患者进行临床实验	口服, 每次 1 丸 (9 g), 每天 2 次, 持续治疗 12 周	患者 MMSE、HDS-R、ADL 评分 $\uparrow$, 血清 SOD、GSH-Px 活性 $\uparrow$, 血清 MDA、IL-1 β 水平 $\downarrow$	[38]
	皮下注射 0.14 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ D-半乳糖 4 周联合侧脑室一次性注射 75 ng 冈田酸制作 AD 小鼠	2.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 黄精丸提取液持续灌胃 28 d	海马 CA1、CA3 区神经元数量 $\uparrow$, β -catenin mRNA 及蛋白表达 $\uparrow$, GSK-3 β mRNA 及蛋白表达, A β $\downarrow$, p-tau 蛋白水平及 p-tau/t-tau 值 $\downarrow$, 炎症反应 $\downarrow$	[39-40]

痴呆大鼠模型, 再给予 0.42 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量的琥珀乙酸乙酯提取物连续灌胃 14 d, 结果亦发现模型大鼠大脑神经元损伤减轻, 海马细胞凋亡显著减少, 且海马区 caspase-3、Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-3 表达下调, Bcl-2/Bax 表达上调, 且发现海马区 p-GSK-3 β /GSK-3 β 比值显著升高, p- β -catenin/ β -catenin 比值显著降低, 表明琥珀乙酸乙酯提取物能通过调节 Wnt 信号下游 GSK3 β / β -catenin 通路以减轻神经细胞凋亡, 从而发挥抗血管性痴呆作用。这些结果表明琥珀可以调节脑内 Wnt 信号通路以抑制中枢神经元凋亡, 发挥治疗 VaD 作用。

养血清脑颗粒 (川芎、当归、白芍、钩藤、熟地黄、鸡血藤、决明子、夏枯草、细辛、延胡索、珍珠母) 有养血活血、补益肝肾、益智安神等功效, 可有效治疗气虚血瘀导致的 VaD^[46]。李晶等^[47]采用改良 Pulsinelli 四血管阻断法制备 VaD 大鼠, 然后以 3.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的养血清脑颗粒混悬液给动物

灌胃, 连续给药 1、2、4、8 周, 发现各时间点该药均能改善大鼠 VaD 症状, 动物大脑内 CD11b 阳性细胞和 CD11b 蛋白表达量均明显减少, 提示养血清脑颗粒可能通过抑制小胶质细胞的增生和活化、发挥治疗 VaD 作用。伞云琨等^[48]采用同样的方法观察养血清脑颗粒混悬液对 VaD 大鼠治疗作用, 发现动物痴呆症状改善, 大脑内 Wnt、 β -catenin 蛋白水平升高。这些结果提示养血清脑颗粒可上调 Wnt/ β -catenin 信号通路以抑制小胶质细胞的增生和活化, 从而发挥治疗 VaD 作用。

单味中药及中药复方抗 VaD 的研究一览表见表 2。

3 讨论

Wnt 相关信号通路失活促进老年痴呆的发生、发展, 而激活脑内 Wnt 相关信号通路可发挥抗老年痴呆作用。上述研究表明, 多味中药单体或复方可通过升高 Wnt1、Wnt3、Wnt5a、TCF/LEF、DVL2、 β -catenin、CyclinD1 的 mRNA 及蛋白表达

表 2 单味中药及中药复方抗 VaD 的研究

Tab. 2 Researches of single and compound of traditional Chinese medicine on anti-VaD

中药及复方	模型	给药	结果	文献
丹参	小鼠双侧颈总动脉缩窄法构建 VaD 模型	以 2、4、8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的丹参酮 B 连续腹腔注射 20 d	丹参酮 B 中等剂量组和高剂量组海马组织 p-LRP6、Wnt1 蛋白表达↑, 高剂量组 β-catenin 蛋白表达量↑; 大脑皮层和海马组织 MDA↑, GSH-Px 和 SOD 活性↓	[43]
琥珀	夹闭单侧颈总动脉建立脑缺血大鼠模型	给予 0.21、0.42 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 琥珀乙酸乙酯提取物	大鼠海马 caspase-3 和裂解 caspase-3 的表达↓, Bcl-2/Bax 比值↑, p-GSK3β/GSK3β 表达比值↑, p-β-catenin/β-catenin 表达比值↓	[44]
	颈动脉结扎拟 VaD 大鼠模型	给予灌胃 0.42 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 剂量的琥珀乙酸乙酯提取物, 持续给药 14 d	海马细胞凋亡↓, 海马区 caspase-3、Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-3 表达↓, Bcl-2/Bax 表达↑, p-GSK-3β/GSK-3β 比值↑, p-β-catenin/β-catenin 比值↓	[45]
养血清脑颗粒	改良 Pulsinelli 四血管阻断法制备 VaD 大鼠模型	以 3.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 养血清脑颗粒混悬液灌胃, 连续给药 1、2、4、8 周	各时间点 CD11b 蛋白阳性细胞↓, CD11b 蛋白表达量↓	[47]
	改良 Pulsinelli 四血管阻断法制备 VaD 大鼠模型	以 3.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 养血清脑颗粒混悬液灌胃, 连续给药 1、2、4、8 周	GSK-3β 和 β-catenin 蛋白表达量↑	[48]

水平, 下调 Axin、GSK-3β 的 mRNA 及蛋白表达水平, 从而激活中枢神经 Wnt/β-catenin、Wnt/Ca²⁺ 信号通路, 产生抗炎、抗氧化、抑制 Tau 过磷酸化、减轻 Aβ 蛋白沉积、促进海马 NSCs 增殖及神经发生等作用。可见中药单体或是中药复方激活老年痴呆动物脑内 Wnt 相关信号通路后, 可通过作用于多靶点来防治 AD、VaD。因此, 调控老年痴呆患者脑内的 Wnt 信号通路, 可作为当前中药抗老年痴呆的重要策略之一。

分析上述中药或是复方的功效, 可发现它们具有补肾益气、活血通络、养血安神、祛瘀化痰等功效, 均能针对老年痴呆的肾精亏虚、血瘀络滞之核心病机进行防治, 这提示有关老年痴呆防治药物的研发可围绕具有此类功效的中药或复方进行重点筛选。

近年来, 尽管有较多关于中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆的相关研究报道, 但仍有诸多问题亟待解决: ①临床研究较少, 有且为功能学验证, 鲜有其机制探讨。后续应加大中药防治老年痴呆临床功能学研究, 更应加强其临床作用机制探究。②近年来, 学者们对老年痴呆的防治研究主要是针对 AD、VaD 而展开, 但鲜有针对 MD 的研究报道。其原因可能与病例相对较少及治疗方法局限有关。未来随着 MD 病例增加, 后续需加强对 MD 的相关研究探讨。③已有的中药调控 Wnt 信号通路防治老年痴呆研究中, 大多是从调控 Wnt/β-catenin 信号通路入手, 少数是针对 Wnt/Ca²⁺ 信号通路展开, 鲜有从 Wnt/PCP 信号通路进行研究, 故后续应加强对此信号通路相关研

究。作为脑神经元调控的重要 Wnt 相关信号通路, 其各通路之间不可能独立发挥作用, 故后续中药抗老年痴呆研究应重点围绕 Wnt 的 3 条信号通路间相互作用展开。④已有的中药抗老年痴呆相关研究中, 其对中药有效成分作用靶点探讨较少, 后续应借助现代中药研究方法及技术手段精准筛选更为有效的药物成分及作用靶点。

综上所述, 老年痴呆病变与其中枢神经 Wnt 信号失调密切相关, 进而引发炎症反应、氧化应激、神经元凋亡、Aβ 蛋白沉积、Tau 蛋白过磷酸化等病理改变。许多补肾填精、益气活血等功效的中药及复方可调控脑内 Wnt 信号通路发挥防治老年痴呆作用, 已显示出较强的优势和较广的临床应用前景, 后续应加强相关研究与探索, 积极促进研究成果临床转化以更好地服务于人类健康。

REFERENCES

[1] ASSAL F. History of dementia[J]. Front Neurol Neurosci, 2019(44): 118-126.

[2] TAYLER H, MINERS J S, GÜZEL Ö, et al. Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia[J]. Brain Pathol, 2021, 31(4): e12935.

[3] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.

[4] WAN W B, XIA S J, KALIONIS B, et al. The role of Wnt signaling in the development of Alzheimer's disease: A potential therapeutic target?[J]. Biomed Res Int, 2014(2014): 301575.

- [5] JIN X H, LI T, ZHANG L N, et al. Environmental enrichment improves spatial learning and memory in vascular dementia rats with activation of Wnt/ β -catenin signal pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2017(23): 207-215.
- [6] ZHANG Z J, WANG Y Y. Kidney deficiency-phlegm and blood stasis-poisoning-collateral disease-TCM understanding of early pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Basic Chin Med*(中国中医基础医学杂志), 2015, 21(3): 244-246.
- [7] YANG J Y, XIAO Y S, XIAO A J, et al. Feasibility analysis and study progress of effect of huangjingwan in prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(1): 46-52.
- [8] WANG W, DIWU Y C, YANG Q, et al. Traditional Chinese medicine syndrome elements and influencing factors of patients with mild cognitive impairment and senile dementia: A cross-sectional study[J]. *J Tradit Chin Med*(中医杂志), 2022, 63(11): 1064-1072.
- [9] GAO J M, LIAO Y, QIU M S, et al. Wnt/ β -catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(1): 58-72.
- [10] COLOZZA G, KOO B K. Wnt/ β -catenin signaling: Structure, assembly and endocytosis of the signalosome[J]. *Dev Growth Differ*, 2021, 63(3): 199-218.
- [11] MARTÍNEZ M, INESTROSA N C. The transcriptional landscape of Alzheimer's disease and its association with Wnt signaling pathway[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021(128): 454-466.
- [12] NARVAES R F, FURINI C R G. Role of Wnt signaling in synaptic plasticity and memory[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2022(187): 107558.
- [13] KLESZCZ R. The canonical Wnt pathway[J]. *Postepy Biochem*, 2019, 65(3): 183-192.
- [14] CUSCHIERI A, CALLEJA-AGIUS J. Wnt/PCP signalling cascade disruption by JNK inhibition as a potential mechanism underlying the teratogenic effects of potato glycoalkaloids[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(11): 9235-9238.
- [15] ZHEN H, DENG H K, SONG Q, et al. The Wnt/ Ca^{2+} signaling pathway is essential for the regeneration of GABAergic neurons in planarian *Dugesia japonica*[J]. *FASEB J*, 2020, 34(12): 16567-16580.
- [16] LLORENS-MARTÍN M, JURADO J, HERNÁNDEZ F, et al. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014(7): 46.
- [17] INESTROSA N C, TAPIA-ROJAS C, CERPA W, et al. WNT signaling is a key player in Alzheimer's disease[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021(269): 357-382.
- [18] ZHANG J H, TASAKI T, TSUKAMOTO M, et al. Deletion of Wnt10a is implicated in hippocampal neurodegeneration in mice[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1500.
- [19] WANG M X, RONG Y, LUO L. Neuroprotective effects of icariin in neonatal hypoxia-ischemic brain damage via its anti-apoptotic property[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(1): 39-46.
- [20] ZENG K W, WANG X M, FU H, et al. Inhibition of β -amyloid protein(A β_{25-35})-induced neurotoxicity by icariin via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2011, 46(22): 1719-1722.
- [21] CHEN M X. Research on the molecular mechanism of icariin against brain energy metabolism disorders in Alzheimer's disease based on non-canonical Wnt signaling pathway[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2021.
- [22] KIM M, MOK H, YEO W S, et al. Role of ginseng in the neurovascular unit of neuroinflammatory diseases focused on the blood-brain barrier[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(5): 599-609.
- [23] LIN K L, SZE S C W, LIU B, et al. 20(S)-protopanaxadiol and oleanolic acid ameliorate cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice by enhancing hippocampal neurogenesis[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(2): 325-333.
- [24] CHAINOGLOU E, HADJIPAVLOU-LITINA D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1975.
- [25] SONG X H, YAO X Y, WANG Z C, et al. Effects of curcumin on learning and memory ability and Wnt signaling pathway related protein expression in amyloid precursor protein/premature aging protein 1 transgenic mice[J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2019, 39(21): 5350-5353.
- [26] TIWARI S K, AGARWAL S, SETH B, et al. Curcumin-loaded nanoparticles potentially induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/ β -catenin pathway[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 76-103.
- [27] AHMED S, HASAN M M, HEYDARI M, et al. Therapeutic potentials of crocin in medication of neurological disorders[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020(145): 111739.
- [28] GHALANDARI-SHAMAMI M, NOURIZADE S, BARATI M, et al. Exercise and crocin prevent adolescent-stress induced impairment of spatial navigation and dendritic retraction in the hippocampal CA3 area in adult male rats[J]. *Brain Res*, 2021(1754): 147274.
- [29] LIN L, LIU G L, YANG L N, et al. Crocin improves spatial memory in Alzheimer's disease rats based on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2021, 41(1): 153-157.
- [30] LIN L, YANG L N, GAO L. Effect of Crocin- I on Wnt/ β -catenin signaling pathway in prefrontal cortex of rats with Alzheimer's disease[J]. *Chin J Anat*(解剖学杂志), 2019, 42(4): 376-381.
- [31] SU K X, FAN Y Y, OU L J, et al. Effects of Xiaoyao San on chronic stress combined with AD injury model *in vitro*[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中药新药与临床药理), 2021, 32(5): 646-654.
- [32] WU H Y, LI H L, GU J, et al. Effect of Heixiaoyao Powder on hippocampal gene expression profile of Alzheimer's disease rats[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2016, 36(11): 1345-1351.
- [33] LI X, HU Y M, WEI C X, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan on neuroinflammation in AD model rats: Based on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2022, 28(11): 33-41.
- [34] ZANG C X, BAO X Q, SUN H, et al. Research progress of traditional Chinese medicine compound in the treatment of

- Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2016, 32(4): 157-161.
- [35] YAO H B, WANG Y J, LIAN J, et al. Effects of compound rehmanniae radix on learning and memory ability and expression of Wnt passway associated proteins in hippocampus of rats with Alzheimer's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(13): 107-111.
- [36] CHEN L, DIWU Y C, WEN X Q, et al. Effects of cerebrospinal fluid containing drugs for tonifying spleen and stomach on activity and migration of rat hippocampal neural stem cells[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2018, 49(23): 5580-5587.
- [37] HE L L, LONG Q H, HU H, et al. Mechanism of dabuyuan Jian in promoting neurogenesis of hippocampus in APP/PS1 double transgenic dementia mice based on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2020, 26(7): 8-14.
- [38] YANG J Y, XIAO Y S, JIANG J L, et al. Clinical study on Huangjing pills in the treatment of mild and moderate Alzheimer disease[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*(中国中医药信息杂志), 2020, 27(11): 40-44.
- [39] QIAN H Y, XIAO Y S, HOU J H, et al. Mechanism of huangjingwan in inhibiting tau hyperphosphorylation in hippocampal neurons of mice with Alzheimer's disease induced by D-galactose and okadaic acid resulting in learning and memory disorders[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(1): 72-80.
- [40] QIAN H Y, XIAO Y S, HOU J H, et al. Effect of huangjingwan on expressions of Wnt/ β -catenin signal pathway-associated proteins in hippocampus of mice with Alzheimer's disease induced by D-galactose and okadaic acid with learning and memory disorders[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(1): 63-71.
- [41] XU J Z, ZHANG P, CHEN Y, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate ameliorates cerebral ischemic injury through regulation of angiogenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1122.
- [42] ZHANG X N, WANG L Q, LI S S, et al. Study on potential targets and mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* in the treatment of depression through promoting blood circulation and removing stasis[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中药新药与临床药理), 2021, 32(9): 1300-1308.
- [43] YE M D, WANG J Y, ZHOU Y, et al. Effects of tanshinone B regulating LRP6/Wnt1/ β -catenin pathway on cognitive function of mice with vascular dementia[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2022, 38(2): 255-260.
- [44] WEI C Q, ZHU Z Q, ZHENG J N, et al. Chinese medicine, succinum, ameliorates cognitive impairment of carotid artery ligation rats and inhibits apoptosis of HT22 hippocampal cells via regulation of the GSK3 β / β -catenin pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022(13): 867477.
- [45] WEI C Q. Study on traditional efficacy of the Chinese herb amber neurobiological activity evaluation and material basis[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2022.
- [46] ZHANG H. Effect of Yangxue Qingnao Granule combined with Butylphthalide Soft Capsule on MMSE score and hemorheology in patients with vascular dementia[J]. *J Med Theory Pract*(医学理论与实践), 2020, 33(10): 1611-1612.
- [47] LI J, MA Y Y, LIU B, et al. Effect of Yangxue Qingnao granule on the expression of CD11b in CA1 region of hippocampus of vas-cular dementia rats[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2016, 36(5): 619-623.
- [48] SAN Y K, LUO Y W, LIU B, et al. Effect og Yang-Xue Qing-Nao granules on expression of GSK-3 β and β -catenin in CA1 area of hippocampus among vascular dementia rats[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*(世界科学技术-中医药现代化), 2015, 17(10): 2069-2074.

收稿日期: 2023-01-15

(本文责编: 沈倩)