

# Roles of Nitric Oxide in Treatment of Alzheimer's Disease

Jiahui Wang<sup>1</sup>, Yalan Shao<sup>1</sup>, Jing Shi<sup>1</sup>, Yaofei Jiang<sup>1</sup>, Xiaoming Xie<sup>1</sup>, Ting Fang<sup>1</sup>, Han Wan<sup>2</sup>, Fenfang Hong<sup>3</sup>, Shulong Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology of Basic Medical College, Nanchang Jiangxi

<sup>2</sup>Department of Surgery of Nanchang Health School, Nanchang Jiangxi

<sup>3</sup>Parasites Laboratory in Department of Experimental Teaching Center, Nanchang Jiangxi

Email: \*slyang@ncu.edu.cn

Received: Dec. 5<sup>th</sup>, 2017; accepted: Dec. 18<sup>th</sup>, 2017; published: Dec. 25<sup>th</sup>, 2017

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a primary neurodegenerative disorder with cognitive impairment and autonomic nervous system dysfunction. Nitric oxide (NO) is a major signaling molecule in neurons which influences the formation of A $\beta$ . In addition, NO reduces neurogenic inflammation, oxidation and nitridation and NF- $\kappa$ B passway to restrain inducible nitric oxide synthetase (iNOS). This paper reviewed NO effects on the development and therapy of AD.

## Keywords

Nitric Oxide, Alzheimer's Disease, Treatment

# 一氧化氮与阿兹海默氏症的治疗

王家卉<sup>1</sup>, 邵亚兰<sup>1</sup>, 石静<sup>1</sup>, 江耀飞<sup>1</sup>, 谢小明<sup>1</sup>, 方婷<sup>1</sup>, 万函<sup>2</sup>, 洪芬芳<sup>3</sup>, 杨树龙<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南昌大学基础医学院 生理教研室, 江西 南昌

<sup>2</sup>南昌市卫生学校 外科教研室, 江西 南昌

<sup>3</sup>南昌大学 医学实验教学中心 寄生虫实验室, 江西 南昌

Email: \*slyang@ncu.edu.cn

收稿日期: 2017年12月5日; 录用日期: 2017年12月18日; 发布日期: 2017年12月25日

## 摘要

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种原发性神经退行性病变, 常伴有认知障碍和神经功能障

\*通讯作者。

文章引用: 王家卉, 邵亚兰, 石静, 江耀飞, 谢小明, 方婷, 万函, 洪芬芳, 杨树龙. 一氧化氮与阿兹海默氏症的治疗[J]. 老龄化研究, 2017, 4(4): 55-61. DOI: 10.12677/ar.2017.44008

碍。一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的传递神经信息的信号分子,对A $\beta$ 的生成有重要影响,同时,通过降低神经炎症和氧化氮化及NF- $\kappa$ B通路抑制诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthetase, iNOS),从而治疗AD。本文就NO影响AD的发病和治疗的相关性最新研究进行综述。

## 关键词

一氧化氮, 阿兹海默氏症, 治疗

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)即老年痴呆症,是一种弥漫性中枢神经退行性疾病。其发病机制尚不完全清楚。现在临床使用的药物和绝大部分处于研究阶段的药物都只能减缓AD发病进程,能完全逆转该疾病进程的药物极为缺乏。一氧化氮(Nitric oxide, NO)是重要的神经系统信号分子,由一氧化氮合成酶(Nitric oxide synthase, NOS)催化生成。在病理条件下,NO经细胞内相关信号通路调节与AD发病相关的 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积、tau异常磷酸化等特征性病理改变。许多治疗AD的药物可能通过影响NO/NOS有关信号转导通路发挥作用。

## 2. NO与抗神经炎症治疗

### 2.1. 中药治疗

#### 2.1.1. 黄酮类化合物抑制iNOS治疗AD

黄酮类化合物被发现有潜在神经保护作用。在可可茶、浆果和柑橘中发现的黄酮类化合物,已被证明是有效防治与年龄有关的认知能力下降和神经退行性疾病的药物。Spencer JPE等[1]研究表明黄酮类化合物通过抑制小胶质细胞的活化、相关细胞因子的释放和iNOS的表达,产生抑制神经炎症的作用。乙酰葛根素是一种黄酮类化合物。Meng QH [2]等用Wister小鼠制作AD动物模型(注入A $\beta$ 1-42-injected),海马内注射A $\beta$ 1-42 (5 mg/1 ml) 2周后每天腹腔注射乙酰葛根素,连续12天。结果显示A $\beta$ 1-42注射后学习和记忆能力降低了,而乙酰葛根素治疗改善了这些缺陷。同时,乙酰葛根素可抑制A $\beta$ 1-42诱导的小神经胶质细胞活化,同时伴随小鼠海马中iNOS水平降低。柚皮素[3]和橙皮苷[4]是在柑橘类水果和西红柿中发现的黄酮类化合物,研究显示这两种黄酮类化合物抑制了NO的释放,iNOS、环氧酶-2(COX-2)和促炎性细胞因子在小神经胶质细胞中的表达。柚皮素也诱导了细胞因子信号转导抑制因子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)-3在小神经胶质细胞中的表达。SOCS-3的表达和柚皮素的抗炎作用受到腺苷一磷酸激活的蛋白激酶 $\alpha$  (adenosine monophosphate-activated protein kinase  $\alpha$ , AMPK $\alpha$ )和蛋白激酶C $\delta$  (PKC $\delta$ )调节。这提示柚皮素通过AMPK $\alpha$ 和PKC $\delta$ 信号通路介导SOCS-3的激活,进而抑制iNOS和COX-2表达,产生抑制神经毒性的作用。亚慢性丹酚酸B(SalB) [5],是一种丹参中发现的黄酮类化合物。Lee YW等在鼠侧脑中注射A $\beta$ 25-35,随后每天一次给予SalB连续七天,结果表明SalB的注入可明显改善记忆缺陷( $P < 0.05$ ),减少炎症反应时小神经胶质细胞活化和星形胶质细胞聚集,同时伴有iNOS表达显著减少。白藜芦醇,是一种从红葡萄和其它水果坚果中提取的黄酮类化合物。Wight RD等[6]的研究结果表明白藜芦醇抑制脂多糖诱导的NO,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等的产生。白藜芦醇也抑制星形胶质细胞中C反应

蛋白(CRP)的产生,它在不同的慢性炎症紊乱中起作用。

### 2.1.2. 其他中药抑制 NO 或 iNOS 治疗 AD

酸枣仁皂甙 A (JuA) [7],从酸枣仁提取物(SZS)中分离出来的化合物。Liu Z 等评估连续 5 天脑室内注射 JuA (0.02 和 0.2 mg/kg)对脑室内注射 A $\beta$ 1-42 造成的意识损伤的作用,发现 JuA 极大缓解了学习和记忆损伤,抑制了 NO 的活性。JuA 也改善了 AD 鼠海马中发生的神经元胞体偏心分散和膨胀。

某些从植物中提取出的生物碱也有抗炎作用。例如甜菜碱[8],其对活化的小神经胶质细胞中的 NO 的合成的作用在 24 小时后是剂量依赖的,用更高剂量的甜菜碱处理的小胶质细胞会释放更少量的 NO,并且对小神经胶质细胞没有毒性作用。它也是控制神经紊乱的有效治疗成分。SCM-198 [9],是一种从益母草中提取的生物碱。Hong ZY 等在小胶质细胞 - 神经元共培养试验和斯普拉格-道利(SD)鼠的海马内注射 A $\beta$ (1-40)诱导出小神经胶质细胞的过度激活,并评估 SCM-198 在其中的保护作用。实验表明 SCM-198 极大加强了海马内注射 A $\beta$ (1-40)鼠 12 天后的认知表现,减少海马中小神经胶质细胞的过度激活和细胞因子 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等的表达。SCM-198 有极大的抗神经炎症作用并在 AD 的治疗中有潜在的价值。

其他中药如:黄柏(CHD) [10]、蚕沙(BE) [11]、人参皂甙 Rg5 [12]、香椿叶[13]、金合欢素[14]、文冠果壳苷[15]等,研究发现也有相似作用。即可以抑制由 A $\beta$  或 LPS 诱导的记忆缺陷和神经元缺失及活化的小神经胶质细胞中 NO、iNOS、COX-2 等促炎性细胞因子的生成。

## 2.2. 西药治疗

利拉鲁肽具有抗神经炎症的作用。Parthsarathy V 等[16]将大鼠大脑暴露于 6 Gy (X 线)诱发慢性炎症反应,注射利拉鲁肽结果显示其抑制了 iNOS 的表达及小神经胶质细胞和星形胶质细胞的活化。FLZ [17]是一种自然番荔枝酰胺的新合成衍生物。研究显示鼠脑室注射 LPS 后,FLZ 使得海马中记忆缺失得到改善,并减轻神经损伤和神经元丢失。FLZ 的神经保护作用是由于抑制了 LPS 诱导的神经炎症,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  和 NO 的生成并减少环氧酶-2 和 iNOS 的表达。这些结果显示 FLZ 可能是 AD 的一种有效治疗药物。金化合物金诺芬[18]具有抗神经炎症的活性。金诺芬在 0.1~1  $\mu$ M 的浓度范围内是无毒的,并且这个浓度的金诺芬可以极大减少细胞毒性分泌物。金诺芬抑制单核细胞分泌肿瘤坏死因子和 NO。它对 SH-SY5Y 神经细胞有直接的神经保护作用。

## 3. NO 与抗氧化氮化治疗

### 3.1. 中药治疗

#### 3.1.1. 荞麦及其所含物质抑制 NO 治疗 AD 病

苦荞(TB)或普通荞麦(CB)是一种植物。Choi JY 等[18]的实验中,在 ICR 鼠脑中注射 A $\beta$ (25-35)建立体内 AD 鼠模型,结果表明口服苦荞或普通荞麦的甲醇提取液可以提高鼠注射 A $\beta$ (25-35)后的认知与记忆能力,其脂质过氧化和 NO 水平都有所下降,并且 TB 提取液的作用要比 CB 提取液作用更强。荞麦中含有一种黄酮类化合物,即芦丁(其他植物中也含有)。研究发现芦丁不仅减轻了 A $\beta$  诱导的鼠大脑、肝脏和肾脏中 NO 的产生和脂质的过氧化反应,还降低了 A $\beta$ O 水平,减少了小神经胶质细胞和星形胶质细胞的增生。Wang SW 等的研究中发现芦丁减少 ROS、NO 等的合成,降低 iNOS 的活性,增加谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的比例,加强超氧化歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和细胞因子的活性。芦丁针对多种致病因子的作用证明它可能用于 AD 的治疗[19] [20]。

#### 3.1.2. 其他中药抑制 NO 治疗 AD 病

阿魏酸(FA)、红景天苷、原苏木素-(PTA)、连翘酯苷、阿克替甙可以减少 NO 生成,具有抗氧化作用。对于 FA [21],虽然临床前实验已经有很多,但只有很少应用于人类。并且大多数都是食物所含的

FA, 因此还需进一步研究。Zhang J 等的研究中, 红景天苷(50 和 75 mg/kg p.o.)可以减少海马内注射  $A\beta$ 1-40 鼠的 iNOS 表达和记忆衰退[22]。另外, 原苏木素-(PTA) [23]通过抑制 LPS 刺激的 BV-2 小胶质细胞中 NADPH 氧化酶和 iNOS 活性来抑制 ROS 和 NO 的产生, 从而达到抗氧化和硝化的作用。在连翘酯苷的研究中, Wang HM [24]等给年老的(8 个月) SAMP8 鼠(SAMP8, 年龄依赖的神经退化疾病的模型)口服连翘酯苷(60, 120 和 240 mg/kg)45 天, 结果显示它能提高小鼠的学习和记忆能力, 并能显著降低 NO 的水平, 增加总超氧化物歧化酶(T-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性及谷氨酸盐(GLU)和乙酰胆碱(Ach)水平。Peng XM [25]等的研究结果显示阿克替忒的应用使 AD 鼠记忆减退的潜伏期缩短了。海马中的神经元和丹尼尔小体在用更高剂量(60 和 120 mg/kg/天)的阿克替忒治疗后极大增加了。NO 的量在用 120 mg/kg/天的阿克替忒治疗后相对 AD 模型组减少了。

## 3.2. 西药治疗

### 3.2.1. 富含脯氨酸的多肽复合物抑制 NO 治疗 AD 病

富含脯氨酸的多肽复合物(PRP)和它的组成成分九肽(NP)拥有免疫调节的特性。Zabłocka A [26]等研究表明 PRP 和 NP 抑制 ROS 和 NO 的过度产生从而改善氧化应激。PRP 或 NP 对谷胱甘肽还原酶(GSSGR)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)有作用但不影响氧化氢酶的活性(GSHPx 和 GSSGR 有抗氧化防护作用)。另外, 初乳肽(CLN) [27] (一种富含脯氨酸的多肽复合物(PRP)), 最初是在绵羊初乳中分离出来的, 被认为是一种免疫调节物质, 被证明在鼠科动物的成熟和分化以及体液和细胞免疫应答中具有重要作用。CLN 对细胞因子(IFN, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10)具有调节作用, 并且能抑制 ROS 和 NO 的过度产生。PRP 可以防止  $A\beta$  的聚合以及聚合体的破坏, 另外, 它还可以促进神经突触的生长, 抑制细胞不受控制的活化, 减少 4-HNE 调节的细胞损伤, 调节细胞的氧化还原和细胞的增殖分化。

### 3.2.2. 聚戊烯醇抑制 NO 治疗 AD 病

Wang C [28]等评估聚戊烯醇对 D-半乳糖诱导鼠意识损伤作用。实验结果显示聚戊烯醇治疗 2 周后极大改善模型鼠的认知表现和氧化防御能力, 其学习和记忆能力提高。另外, 高和中水平的聚戊烯醇显著增加谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px), 超氧化物歧化酶(SOD)活力; 而 NO、NOS 的水平降低。研究得出聚戊烯醇可以通过增强氧化防御, 影响  $A\beta$  相关酶生成与异化来改善记忆及认知障碍, 这表明聚戊烯醇代表了一种新的可以治疗老年痴呆症的药物。

## 3.3. 非药物治疗

Manukhina EB 等[29]通过注射一种神经毒素  $A\beta$ -淀粉样肽片段来构造鼠 AD 模型, 并对其进行适应性低氧(AH)治疗。模型鼠治疗十五天后, 其结果表明: AH 可以彻底地预防  $A\beta$  诱导的大脑中 NO 的超量产生, 通过硝酸盐和亚硝酸盐的组织水平测定出来, 并且发生病理改变和坏死的神经元在鼠的大脑皮层中消失了。因此, 适应性低氧治疗有效地抑制了氧化和氮化应激, 从而使实验性 AD 鼠避免发生神经退化和认知障碍。Goryacheva AV 等[29]在间歇性低氧实验(HIA)中发现与 AIH 组小鼠相比, 未适应小鼠大脑中的神经元数目明显减少。注射  $A\beta$  可以显著提高 NOx 和各型的 NOS, AIH 抑制了这些物质的增加。NO 的过度表达与皮质和海马中 3-硝基酪氨酸的增加有关, AIH 没有显著影响组织中的 3-硝基酪氨酸, 但明显抑制了其在注射  $A\beta$  后的增加。

## 4. NO 与 NF- $\kappa$ B 旁路

### 4.1. 酚类化合物治疗 AD

三百草酮[30]是一种在植物中发现的多酚类化合物, 属于木酚素家族, 可以通过核因子-Kb (NF- $\kappa$ B)

信号通路来调节炎症因子的表达。研究表明三百草酮(1, 5, 和 10  $\mu\text{M}$ )通过抑制星形胶质细胞和小胶质细胞中 ROS 和 NO 的生成及 iNOS 和 COX-2 的表达极大减少了 LPS 诱导的炎症应答。它也通过抑制  $\beta$ -分泌酶及其活性抑制淀粉样蛋白的生成。三白草酮抑制 NF- $\kappa$ B 淀粉样蛋白和 STAT3 (调节炎症和淀粉样蛋白生成的关键转录因子) 的生成, 其通过阻断 BV-2 小神经胶质细胞和星形胶质细胞中 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 的磷酸化完成的, 并且是浓度依赖的。研究表明三白草酮通过抑制 STAT3 介导的 NF- $\kappa$ B 活性抑制神经炎症和淀粉样蛋白的生成, 因此可用于神经炎症性疾病的治疗。

姜黄素[31], 从印度香料姜黄中提取的一种多元酚, 是一种潜在的治疗慢性炎症疾病的药物。Nahar PP 等研究了固体脂质姜黄素粒子(SLCPs)在脂多糖(LPS)刺激的小鼠巨噬细胞中的抗炎作用。SLCPs 疗法在 10 到 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  浓度范围内极大减少了 NO、前列腺素 E2 (PGE2)等水平, 并且还发现 SLCPs 极大抑制了巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 的转录活性。这说明, SLCPs 通过抑制 NF- $\kappa$ B 的激活极大减少了 LPS 诱导的促炎症因子 NO、IL-6 等。

#### 4.2. 其他药物治疗 AD

多奈哌齐[32]是一种可逆的非竞争性胆碱酯酶抑制剂通过抑制乙酰胆碱酯酶增加乙酰胆碱水平, 从而作为众所周知的抗痴呆药物。研究显示多奈哌齐极大减少了小神经胶质细胞中炎症因子(前列腺素 E2, IL-1 $\beta$ , 肿瘤坏死因子- $\alpha$ , NO)的释放和 A $\beta$  诱导的 iNOS、环氧合酶-2 (COX-2)和核因子- $\kappa$  (NF- $\kappa$ B)的翻译。在鼠海马中注射 A $\beta$ O 后, 多奈哌齐极大抑制了小神经胶质细胞和星形胶质细胞生成。另外, 行为测试显示多奈哌齐(2 mg/kg/day, 5 days, p.o.)极大改善了 A $\beta$  诱导的记忆损伤。研究表明其主要通过阻断 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号抑制 A $\beta$ O 诱导的小神经胶质细胞活化, 改善了神经退化和记忆损伤。

另外, Jiang P [33]等研究显示注射丹参酮 II A 的 AD 模型大鼠的学习和记忆能力明显高于对照组, 明显抑制 iNOS、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和核转录因子- $\kappa$ Bp65 (NF- $\kappa$ Bp65)的转录和翻译, 且 iNOS 和 MMP-2 与 NF- $\kappa$ Bp65 呈正相关, 支持丹参酮 II A 通过 NF- $\kappa$ B 旁路抑制 iNOS 和 MMP-2 的假说。

### 5. 小结

AD 的发病机制复杂, 现有药物多是针对某一靶点, 疗效不大理想。NO 在 AD 的多种发病机制中发挥重要作用, 可作为 AD 治疗的靶点之一。中西药抗神经炎症、与抗氧化氮化以及有关 NF- $\kappa$ B 旁路有关治疗 AD 机制中均涉及对 NO/NOS 作用。但由于 NO 与 AD 的关系复杂多变, 进一步加强研究 NO 与 AD 之间的相关性显得很有必要。

### 基金项目

国家自然科学基金项目(批准号: 81660751, 81660151, 81260504); 江西省重点研发计划项目(批准号: 20161BBG70067)和江西省自然科学基金项目(批准号: 20171BAB205085)。

### 参考文献 (References)

- [1] Spencer, J.P.E., Vafeiadou, K., Williams, R.J. and Vauzour, D. (2012) Neuroinflammation: Modulation by Flavonoids and Mechanisms of Action. *Molecular Aspects of Medicine*, **33**, 83-97. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.016>
- [2] Meng, Q.H., et al. (2013) Acetylpuerarin Reduces Inflammation and Improves Memory Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease Induced by A Beta (1-42). *Pharmazie*, **68**, 904-908.
- [3] Javed, H., et al. (2015) Effect of Hesperidin on Neurobehavioral, Neuroinflammation, Oxidative Stress and Lipid Alteration in Intracerebroventricular Streptozotocin Induced Cognitive Impairment in Mice. *Journal of the Neurological Sciences*, **348**, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.044>
- [4] Wu, L.-H., et al. (2016) Naringenin Suppresses Neuroinflammatory Responses Through Inducing Suppressor of Cytokine Signaling 3 Expression. *Molecular Neurobiology*, **53**, 1080-1091. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9042-9>

- [5] Lee, Y.W., Kim, D.H., Jeon, S.J., *et al.* (2013) Neuroprotective Effects of Salvianolic Acid B on an A $\beta$ 25-35 Peptide-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *European Journal of Pharmacology*, **704**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.02.015>
- [6] Wight, R.D., Tull, C.A., Deel, M.W., *et al.* (2012) Resveratrol Effects on Astrocyte Function: Relevance to Neurodegenerative Diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **426**, 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.045>
- [7] Liu, Z., Zhao, X., Liu, B., *et al.* (2014) Jujuboside A, a Neuroprotective Agent from Semen Ziziphi Spinosae Ameliorates Behavioral Disorders of the Dementia Mouse Model Induced by A $\beta$ <sub>1-42</sub>. *European Journal of Pharmacology*, **738**, 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.041>
- [8] Amiraslani, B., Sabouni, F., Abbasi, S., Nazem, H. and Sabet, M. (2012) Recognition of Betaine as an Inhibitor of Lipopolysaccharide-Induced Nitric Oxide Production in Activated Microglial Cells. *Iranian Biomedical Journal*, **16**, 84-89.
- [9] Hong, Z.Y., Shi, X.R., Zhu, K., Wu, T.T. and Zhu, Y.Z. (2014) SCM-198 Inhibits Microglial Overactivation and Attenuates A $\beta$ <sub>(1-40)</sub>-Induced Cognitive Impairments in Rats via JNK and NF- $\kappa$ B Pathways. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, 147. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0147-x>
- [10] Kim, H.G., Kim, J.Y., Whang, W.W. and Oh, M.S. (2014) Neuroprotective Effect of Chunghyuldan from Amyloid Beta Oligomer Induced Neuroinflammation *in vitro* and *in vivo*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **92**, 429-437. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0229>
- [11] Moon, M., Choi, J.G., Kim, S.Y. and Oh, M.S. (2014) Bombycis Excrementum Reduces Amyloid- $\beta$  Oligomer-Induced Memory Impairments, Neurodegeneration, and Neuroinflammation in Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, **41**, 599-613.
- [12] Lee, Y.Y., Park, J.S., Jung, J.S., Kim, D.H. and Kim, H.S. (2013) Anti-Inflammatory Effect of Ginsenoside Rg5 in Lipopolysaccharide-Stimulated BV2 Microglial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 9820-9833. <https://doi.org/10.3390/ijms14059820>
- [13] Wang, C.C., Tsai, Y.J., Hsieh, Y.C., Lin, R.J. and Lin, C.L. (2014) The Aqueous Extract from *Toona sinensis* Leaves Inhibits Microglia-Mediated Neuroinflammation. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **30**, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.09.012>
- [14] Ha, S.K., Moon, E., Lee, P., Ryu, J.H., Oh, M.S. and Kim, S.Y. (2012) Acacetin Attenuates Neuroinflammation via Regulation the Response to LPS Stimuli *in vitro* and *in vivo*. *Neurochemical Research*, **37**, 1560-1567. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0751-z>
- [15] Parthasarathy, V. and Hölscher, C. (2013) The Type 2 Diabetes Drug Liraglutide Reduces Chronic Inflammation Induced by Irradiation in the Mouse Brain. *European Journal of Pharmacology*, **700**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.12.012>
- [16] Wu, L.Y., Bao, X.Q., Pang, H.Y., Sun, H. and Zhang, D. (2015) FLZ Attenuates Learning and Memory Deficits via Suppressing Neuroinflammation Induced by LPS in Mice. *Journal of Asian Natural Products Research*, **17**, 306-317. <https://doi.org/10.1080/10286020.2014.1003183>
- [17] Madeira, J.M., Bajwa, E., Stuart, M.J., Hashioka, S. and Klegeris, A. (2014) Gold Drug Auranofin Could Reduce Neuroinflammation by Inhibiting Microglia Cytotoxic Secretions and Primed Respiratory Burst. *Journal of Neuroimmunology*, **276**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.615>
- [18] Choi, J.Y., Cho, E.J., Lee, H.S., Lee, J.M., Yoon, Y.H. and Lee, S. (2013) Tartary Buckwheat Improves Cognition and Memory Function in an *In Vivo* Amyloid- $\beta$ -Induced Alzheimer Model. *Food and Chemical Toxicology*, **53**, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.002>
- [19] Xu, P.X., Wang, S.W., Yu, X.L., *et al.* (2014) Rutin Improves Spatial Memory in Alzheimer's Disease Transgenic Mice by Reducing A $\beta$  Oligomer Level and Attenuating Oxidative Stress and Neuroinflammation. *Behavioural Brain Research*, **264**, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.002>
- [20] Wang, S.W., Wang, Y.J., Su, Y.J., Zhou, W.W., Yang, S.G., Zhang, R., Zhao, M., Li, Y.N., Zhang, Z.P., Zhan, D.W. and Liu, R.T. (2012) Rutin Inhibits  $\beta$ -Amyloid Aggregation and Cytotoxicity, Attenuates Oxidativestress, and Decreases the Production of Nitric Oxide and Proinflammatorycytokines. *Neurotoxicology*, **33**, 482-490. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.03.003>
- [21] Mancuso, C. and Santangelo, R. (2014) Ferulic Acid: Pharmacological and Toxicological Aspects. *Food and Chemical Toxicology*, **65**, 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.024>
- [22] Zhang, J., Zhen, Y.F., Pu-Bu-Ci-Ren, *et al.* (2013) Salidroside Attenuates Beta Amyloid-Induced Cognitive Deficits via Modulating Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Rat Hippocampus. *Behavioural Brain Research*, **244**, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.037>
- [23] Zeng, K.W., Zhao, M.B., Ma, Z.Z., Jiang, Y. and Tu, P.F. (2012) Protosappanin A Inhibits Oxidative and Nitrate

- Stress via Interfering the Interaction of Transmembrane Protein CD14 with Toll-Like Receptor-4 Inlipopolysaccharide-Induced BV-2 Microglia. *International Immunopharmacology*, **14**, 558-569. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.09.004>
- [24] Wang, H.M., Wang, L.W., Liu, X.M., Li, C.L., Xu, S.P. and Farooq, A.D. (2013) Neuroprotective Effects of Forsythiaside on Learning and Memory Deficits Insenscence-Accelerated Mouse Prone (SAMP8) Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **105**, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.016>
- [25] Peng, X.M., Gao, L., Huo, S.X., Liu, X.M. and Yan, M. (2015) The Mechanism of Memory Enhancement of Acteoside (Verbascoside) in the Senescent Mouse Model Induced by a Combination of D-gal and AlCl<sub>3</sub>. *Phytotherapy Research*, **29**, 1137-1144. <https://doi.org/10.1002/ptr.5358>
- [26] Zabłocka, A. and Janusz, M. (2012) Effect of the Proline-Rich Polypeptide Complex/Colostrinin on the Enzymatic Antioxidant System. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, **60**, 383-390. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0187-9>
- [27] Janusz, M. and Zabłocka, A. (2013) Colostrinin: A Proline-Rich Polypeptide Complex of Potential Therapeutic Interest. *Cellular and Molecular Biology*, **59**, 4-11.
- [28] Wang, C., He, L., Yan, M., Zheng, G.Y. and Liu, X.Y. (2014) Effects of Polyphenols from Pine Needles of *Pinus massoniana* on Ameliorating Cognitive Impairment in a D-Galactose-Induced Mouse Model. *Age*, **36**, 9676. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9676-6>
- [29] Manukhina, E.B., Goriacheva, A.V., Barskov, I.V., Viktorov, I.V., Guseva, A.A., Pshennikova, M.G., Khomenko, I.P., Mashina, S.I., Pokidyshev, D.A. and Malyshev, I.I. (2009) Prevention of the Brain Neurodegeneration in Rats with Experimental Alzheimer's Disease by Adaptation to Hypoxia. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I.M. Sechenova*, **95**, 706-715.
- [30] Song, S.Y., Jung, Y.Y., Hwang, C.J., Lee, H.P., Sok, C.H., Kim, J.H., Lee, S.M., Seo, H.O., Hyun, B.K., Choi, D.Y., Han, S.B., Ham, Y.W., Hwang, B.Y. and Hong, J.T. (2014) Inhibitory Effect of Ent-Sauchinone on Amyloidogenesis via Inhibition of STAT3-Mediated NF-κB Activation in Cultured Astrocytes and Microglial BV-2 Cells. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, 118. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-118>
- [31] Nahar, P.P., Slitt, A.L. and Seeram, N.P. (2014) Anti-Inflammatory Effects of Novel Standardized Solid Lipid Curcumin Formulations. *Journal of Medicinal Food*, **18**, 786-792.
- [32] Kim, H.G., Moon, M., Choi, J.G., Park, G., Kim, A.J., Hur, J., Lee, K.T. and Oh, M.S. (2014) Donepezil Inhibits the Amyloid-Beta Oligomer-Induced Microglial Activation *in Vitro* and *in Vivo*. *Neurotoxicology*, **40**, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.10.004>
- [33] Jiang, P., Li, C., Xiang, Z. and Jiao, B. (2014) Tanshinone II A Reduces the Risk of Alzheimer's Disease by Inhibiting iNOS, MMP-2 and NF-κBp65 Transcription and Translation in the Temporal Lobes of Rat Models of Alzheimer's Disease. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 689-694. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2254>

### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2334-3419, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [ar@hanspub.org](mailto:ar@hanspub.org)