

Research Progress on Functional Food on Prevention of Alzheimer Disease

Rui Liu, Yong Li*

Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing
Email: liyongbmu@163.com

Received: Jan. 9th, 2019; accepted: Jan. 24th, 2019; published: Jan. 31st, 2019

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most serious threats to human health, especially in aged societies. Currently fundamental medical method is lacking to stop AD pathology of degenerative change; however, there are still many treatment strategies. Functional food has received increasing attention because of its unique efficacy and little toxicity and other characteristics. A number of *in vivo* and *in vitro* studies have shown that functional food intervention possesses an important role in the treatment of human AD. This review is aimed to summarize the recent progression of using functional food for treating AD, including plant polyphenols, saponins and marine collagen peptide.

Keywords

Alzheimer's Disease (AD), Functional Food

几种功能性食品对阿尔茨海默症营养干预的研究进展

刘睿, 李勇*

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京
Email: liyongbmu@163.com

收稿日期: 2019年1月9日; 录用日期: 2019年1月24日; 发布日期: 2019年1月31日

摘要

随着我国人口老龄化程度不断加重, 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)已成为影响老年人身体健康*通讯作者。

康和生活质量的主要疾病之一, 虽然目前缺乏从根本上治疗AD病理退行性改变的方法, 但仍有多种防治策略。功能性食品因其具有独特功效及毒副作用小等特点, 已逐渐引起人们的重视。研究表明功能性食品在一定程度具有预防和减轻AD症状的作用, 因此本文将主要从植物多酚、皂甙类、海洋胶原肽三方面综述近年来功能性食品防治AD的研究进展。

关键词

阿尔茨海默症, 功能性食品

Copyright © 2019 by author(s) 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

人口老龄化是指总人口中 65 岁及以上人口所占比例不断上身的变化过程, 是 21 世纪人类社会发展的主要特征之一, 也是人类社会所共同面临的重大挑战之一。我国人口老龄化呈现高速、高龄、基数大的特点, 从 1990 年到 2014 年, 我国的总人口增加了 19.6%, 而其中 65 岁及以上人口增长了 116%, 远远高于总人口的增长速度。预测到 2020 年, 我国老年人口将达到 2.48 亿, 老龄化水平将达到 17.17%, 其中 80 岁及以上老年人口将达到 3067 万人, 占老年人口的 12.37% [1] [2]。随着社会老龄化趋势的加重, 老龄化问题也越来越突出, 阿尔茨海默症已成为危害老年人健康的主要疾病之一。

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD), 又称老年性痴呆, 是发生于老年和老年前期十分常见的神经退行性疾病, 主要表现为进行性学习记忆功能减退, 注意力、定向力及计算能力丧失, 行为障碍, 情绪异常, 最后可导致完全失去生活自理能力, 死于多种并发症[4] [5]。根据世界阿尔茨海默症报告, 截止到 2016 年, 全世界估计有约 4700 万人患有 AD, 由于预期寿命的增加和人口老龄化, 到 2030 年这一数字将大约增加一倍, 2050 年将达到 1.315 亿, 其中亚洲患者达到 6280 万人[3]。除了学习记忆脑区增龄性的变化, AD 有其独特的神经病理学变化, 包括老年斑和细胞内神经纤维缠结的形成。老年斑主要由 β -淀粉样蛋白多肽(A β)异常积聚形成, 神经纤维缠结主要成分是聚集成双螺旋细丝的过度磷酸化 Tau 蛋白。A β 的神经毒性及其在神经系统中的积聚沉积对 AD 的发生、发展起着关键作用, 也是 AD 病人出现学习记忆障碍的主要原因[6] [7]。AD 病程漫长, 可持续 20 年之久, 对个人、家庭和社会来说都是沉重的负担。据统计, 我国现有约 500 万 AD 患者, AD 患病率呈现快速上升趋势, 在 60 岁人群中 AD 患病率为 5%, 80 岁为 20%, 且女性患病率明显高于男性(女:男为 3:1) [8] [9]。目前还缺乏针对 AD 有效的治疗手段, 临床多用乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchE)如多奈哌齐、N-甲基-D-天氨酸(NMDA)受体抑制剂如美金刚和非甾体抗炎药(NSAIDs)、神经保护剂、A β 蛋白药物等来治疗 AD。但药物治疗只能暂时性的缓解记忆减退, 在一定程度上缓解病情加重, 并不能有效阻止疾病的发展或者逆转神经功能的衰退, 且多存在副作用[10]。因此, 在早期通过一系列的干预手段, 如开发辅助改善老年记忆的功能性食品, 提前对老年人群进行干预, 预防或者延缓老年记忆减退的发生, 对促进老年人的记忆, 降低神经退行性疾病的发生, 提高生活质量, 以及实现健康老龄化均具有重要的意义。

功能性食品(Functional Food)是现今研究热点之一。国际生命科学学会将功能性食品定义为: 是指那些具有特定功能, 除提供正常的营养价值之外, 还具有调节机体生理活动、增强人体体质、辅助防治疾病、恢复健康、抗衰老等功效的食品, 在我国将其又称作保健品[11] [12]。国内外大量研究表明功能性食

品在 AD 症预防和治疗中发挥着重要作用, 本文将主要从植物多酚、皂甙类、海洋胶原肽三方面综述近年来功能性食品防治 AD 的研究进展。

2. 植物多酚

植物多酚是植物中所含的多羟基酚类化合物的总称, 是一种天然的生物活性物质, 主要存在于植物的皮、根、茎和果实中, 在日常食用的各种蔬菜水果中含量丰极其丰富[13]。目前多酚类抗氧化剂对神经退行性疾病如 AD 等的研究非常广泛, 研究也逐渐发现多酚类物质对衰老和神经退行性疾病具有一定的预防和保护作用, 说明酚类物质在改善老年记忆方面具有很大的潜力[14] [15]。由于多酚类物质种类繁多, 本文就几种目前研究较多多酚类物质绿茶多酚、姜黄素和白藜芦醇进行介绍。

2.1. 绿茶多酚

绿茶多酚(green tea polyphenols, GTP)是从绿茶中提取的多羟基酚类化合物的总称, 主要包括儿茶素、槲皮素、山萘酚、芦丁、酚酸、茶氨酸等, 其中儿茶素含量最为丰富, 占茶叶干重的 30%以上[16]。绿茶多酚是一种极强的天然抗氧化剂, 而随着衰老机体各组织器官的氧化应激水平将会增加, 研究人员绿茶多酚因其极强的抗氧化能力在防治老年阶段发生的神经退行性疾病方面具有极大的潜力[17]。

关于绿茶多酚改善老年认知功能障碍的流行病学研究相对较少, 日本学者于 2002 年进行的一项关于绿茶消费和认知功能的横断面研究中, 研究人员采用问卷的方法调查了 1003 名年龄大于 70 岁的老年人绿茶的饮用情况、年龄、疾病状况等情况, 并且采用 Mini-Mental State 检测这些老年人的认知情况, 多因素 Logistic 回归统计发现绿茶消费量与认知功能障碍呈显著的负相关, 即饮用绿茶较多的老年人患认知功能障碍疾病的危险降低, 其危险度 OR 为 1.00 (≤ 3 杯/周), 0.62 (95% CI: 0.33, 1.19, 4~6 杯/周或者 1 杯/天), 0.46 (95% CI: 0.30, 0.72, ≥ 2 杯/天) [18]。Feng L 等[19]对新加坡社区 716 名大于等于 55 岁的老年人进行的认知功能和茶叶消费之间关系的横断面调查结果显示, 茶叶消费量较多的老年人有着更好的认知表现, 并且茶叶对认知功能的保护作用不仅仅限于特定类型的茶叶。

关于绿茶多酚防治 AD 的动物实验研究则相对较多。研究者们采用了多种衰老动物模型, 包括自然衰老的啮齿类动物模型, 快速老化小鼠模型和 D-半乳糖诱导的衰老模型。将绿茶多酚作为老年动物的唯一饮用水来源或进行灌胃干预, 结果均发现能够预防老年大鼠的空间学习记忆水平、被动回避反应能力等的增龄性减退, 降低脑内氧化应激水平和脂褐素的沉积, 同时提高海马内记忆形成通路相关蛋白和转录因子的表达[20] [21] [22] [23] [24]。采用 $A\beta$ 脑室或海马注射的 AD 模型进行研究发现绿茶多酚能够剂量依赖性地抑制采用 $A\beta$ 脑室或海马注射的 AD 模型, 抑制 $A\beta$ 引起空间学习记忆能力、工作记忆、主动回避反应能力和被动回避反应能力等的下降及海马和皮质神经细胞的凋亡, 并降低脑内氧化应激水平和脂褐素的沉积[25]。细胞模型也证实了绿茶多酚能够降低 $A\beta$ 诱导的神经细胞的凋亡, 增加细胞存活, 降低细胞内氧化应激水平[26]。李军等[27]通过采用 D-半乳糖制备小鼠亚急性衰老模型和东莨菪碱制备小鼠记忆获得障碍模型, 用绿茶多酚进行灌胃给药, 采用行为学实验(跳台法、水迷宫法)、检测氧化应激指标及和观察海马神经元细胞形态学变化, 从而来探讨绿茶多酚抗衰老的作用及其可能机制, 结果显示绿茶多酚可增强对 D-半乳糖所致的衰老模型小鼠的学习记忆功能, 明显升高衰老模型小鼠血清和脑组织中超氧化物歧化酶活力、降低丙二醛含量、增加自由基的清除、降低脂质过氧化, 从而达到抗氧化的神经保护作用, 还可减轻 D-半乳糖所致衰老模型小鼠脑组织海马细胞受损坏死, 提高东莨菪碱所致的小鼠的被动回避和空间认知能力。李琼等[16] [22]利用自然衰老 C57BL/6J 小鼠和快速老化 SAMP8 小鼠两种模型, 研究了绿茶多酚预防衰老性记忆减退和阿尔茨海默病相关的记忆减退的作用, 并重点从抗氧化、海马神经元的形态学改变、学习记忆相关蛋白的表达方面探讨了其作用机制, 结果显示绿茶多酚长期干预可以

有效预防 C57BL/6J 小鼠衰老性记忆减退和 SAMP8 小鼠阿尔茨海默病相关的记忆减退, 预防衰老性记忆减退的可能机制为其抗氧化作用、调节海马内 CREB 通路和改变海马突触的结构等作用, 预防阿尔茨海默病相关记忆减退的可能机制与调节海马内 $A\beta$ 淀粉样蛋白的生成过程、抗氧化、调节海马 CREB 通路和改变突触结构等作用相关。

2.2. 姜黄素

姜黄素(curcumin)是一种从姜科姜黄属植物根茎中提取出的一种天然活性物质, 具有很多生理和药理活性, 如抗氧化、抗炎、调节血脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等。近年来研究发现姜黄素对神经系统疾病如阿尔茨海默症、帕金森病等有良好的防治效果, 如姜黄素可抑制淀粉样蛋白形成和聚集从而起到神经保护的效应, 并可改善因不同原因如衰老、缺血、外伤等导致的认知功能障碍[28] [29]。

β -淀粉样蛋白多肽($A\beta$)在 AD 的发生发展中起着关键的作用, 也是老年斑形成的基础, $A\beta$ 的异常生成、聚集和沉积产生的病理级联反应是导致神经系统损害甚至坏死的主要原因。研究发现姜黄素具有抑制 $A\beta$ 的生成、影响 $A\beta$ 的聚集和清除已生成 $A\beta$ 的功效[29] [30] [31] [32]。Xiong Z 等[33]研究发现姜黄素治疗可以抑制体外培养的神经母细胞瘤中 $A\beta$ 的生成、降低 PS1 和 GSK-3 β mRNA 的表达水平及 GSK-3 β 蛋白的过度磷酸化, 而且其作用效果呈显著的时间和剂量依赖性。Belviranli M 等[34]发现姜黄素可明显抑制老年雌性大鼠血清氧化应激反应, 减轻脑组织脂质过氧化反应, 缩短水迷宫试验中老年雌性大鼠定位航行实验的逃避潜伏期和游泳距离, 提示姜黄素可能通过抑制机体氧化应激反应, 减少脑组织过度脂质过氧化反应来改善老年雌性大鼠的认知功能。杨宇等[35]用含姜黄素的饲料(姜黄素 600 ppm/d 加入到饲料中)连续喂养 APP/V717 转基因小鼠及 C57BL/6 小鼠 9 个月后, 发现姜黄素明显改善了小鼠的学习记忆能力, 抑制机体炎症反应, 并减少了神经元的凋亡。流行病学调查的初步证据表明, 咖喱香料中富含姜黄素可能有助于防治亚洲老年人的认知功能减退, 研究对 1010 名年龄在 60~93 岁间的老年人进行了流行病学调查, 发现经常或非常频繁食用咖喱的老年人要比从不或很少食用咖喱的老年人有着更好的简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)得分分数[36]。

2.3. 白藜芦醇

白藜芦醇(Resveratrol)属于木酚素类, 是一种天然的多酚类化合物, 广泛存在于葡萄、花生、藜芦、虎杖等植物中, 以新鲜葡萄皮中含量最高。白藜芦醇因具有心血管保护、神经保护、免疫调节、肿瘤的化学预防等多种生物活性而备受重视。近年来研究表明白藜芦醇可以通过减少 $A\beta$ 的形成、抑制炎症反应和增强机体抗氧化作用等从而起到延缓阿尔茨海默症的发生发展的作用[15] [37]。

流行病学研究表明适量饮用红酒与老年人低 AD 发病率相关[15]。采用红酒干预 AD 转基因 Tg2576 小鼠后, 发现能够明显减轻 Tg2576 小鼠空间学习记忆障碍, 降低脑 $A\beta$ 的沉积[38]。Krikorian R 等[39]研究表明膳食补充紫葡萄汁能够显著改善轻度认知障碍患者的记忆功能。Zhao Y N [40]等发现白藜芦醇可能通过减少 miR-134 和 miR-124 的表达, 从而上调 cAMP 反应原件结合蛋白(cAMP response element binding, CREB)水平的表达及随后促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)合成, 从而减少短暂性全脑缺血大鼠海马 CA 1 区迟发性神经元死亡、减少 ROS 生成、减轻脂质过氧化、降低 NO 含量, 并使海马和皮质抗氧化酶活性恢复至正常水平。王茜等[41]采用去卵巢合并 D-半乳糖(100 mg/kg)注射制备的 AD 大鼠模型, 用白藜芦醇连续灌胃 12 周后, 发现 AD 大鼠海马中过度增值活化的小胶质细胞减少, 脑组织中 IL-1 β 的表达显著下降, 说明白藜芦醇对 AD 大鼠神经系统起到了保护作用。有趣的是, 研究发现白藜芦醇和其他多酚类物质如绿茶中的儿茶素联用, 能够产生协同作用, 对抗 $A\beta$

的毒性作用效果更加明显[42]。

随着研究的不断深入, 酚类物质改善老年记忆、防治 AD 的详细作用机制会进一步被揭示, 同时不同的多酚类物质具有不同的结构, 既有相同的生物活性, 又有独特的作用机制, 因此在以后的研究中可以通过研究多种不同种类的多酚类物质的配伍作用, 来探讨是否可以达到更好的神经保护作用。

3. 皂甙类

3.1. 人参皂甙

人参(*Panax ginseng*)是人类认识和应用最早的保健佳品之一, 其药用价值也早已为世界所公认。国内外的大量研究证实人参具有增强免疫力、改善记忆力、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗疲劳等多种生物活性, 而这很大可能源于人参根茎中含有的多种生物活性物质, 如人参皂甙、糖类、氨基酸、植物甾醇类等。人参皂甙是迄今为止研究最多的活性物质, 有着显著的生理活性, 人参皂甙可分为三种类型: 第一类为原人参二醇型, 如人参皂甙 Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rh2 等; 第二类为原人参三醇型, 如人参皂甙 Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1 等; 第三类为齐墩果酸型, 如人参皂甙 R0, Rh3 等[43]。

人参皂甙的作用非常广泛, 研究证实人参皂甙对神经系统有着明显的保护作用, 可有效改善 AD 相关症状如记忆障碍及增龄性记忆减退等, 并对不同方式学习记忆的获得、保留与再现都有着不同程度的易化作用, 可能与人参皂甙对脑内神经递质的含量、脑内 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性、大脑核酸和蛋白质合成以及对脑血流和脑能量代谢等方面都有影响相关, 而且这其中许多研究都是在已经老年的动物模型中得到的实验结果。其中人参皂甙 Rb1 及 Rg1 被认为是人参皂甙发挥抗痴呆作用的主要成分[44] [45]。

赵海峰等[45] [46]利用快速老化倾向小鼠(*senescence accelerated prone mouse*, SAMP8)和 C57BL/6J 小鼠, 对人参皂甙预防 AD 相关的记忆减退以及增龄性的记忆减退进行探索研究, 结果发现人参皂甙可以有效预防老年 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠的空间参考记忆、被动回避和主动回避能力的减退; 可以有效抑制 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠体内氧化应激水平; 可以减少 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海马神经细胞的凋亡比例, 改善海马神经元的超微结构受损; 可以使 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海马突触可塑性相关蛋白 PSD95、p-NMDAR1、p-CAMKII、p-PKA C 等的表达明显增加, 显著降低 $\text{A}\beta_{1-42}$ 蛋白的表达; 可以提高 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海马 CREB、BDNF 及 GAP43 mRNA 基因的表达水平。说明人参皂甙可以通过提高老龄 SAMP8 和 C57BL/6J 小鼠体内的抗氧化水平、增强小鼠海马突触可塑性蛋白和 mRNA 的表达, 减少海马神经细胞的凋亡以及减少海马 $\text{A}\beta_{1-42}$ 蛋白的表达来有效预防 AD 相关的记忆减退以及增龄性的记忆减退。张潇丹等[47]通过以雌激素为对照, 利用去卵巢结合 D-半乳糖腹腔注射建立 AD 大鼠模型, 观察人参皂甙 Rg1 对记忆功能障碍的改善作用, 发现 Rg1 可能通过调节淀粉样前体蛋白水解及发挥神经保护作用, 从而明显改善了 AD 大鼠的认知功能障碍[48] [49]。

3.2. 知母皂甙

知母为百合科多年草本植物, 中药知母是知母的干燥根茎, 具有清热泻火、生津润燥之功效, 为中药常用的滋阴药之一。知母皂甙是从中药知母中提取出的有效活性成分之一。研究表明, 知母皂甙对自然衰老小鼠、D-半乳糖拟痴呆模型小鼠、脑内注射 β -淀粉样肽联合兴奋性氨基酸所致痴呆模型大鼠及东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍都有明显的改善作用。提示知母皂甙具有较好的抗衰老作用, 用于治疗 AD 具有很好的前景[50] [51] [52] [53]。

研究人员用单侧基底核内联合注射 β -淀粉样肽 1-40 片段($\text{A}\beta_{1-40}$)和兴奋性氨基酸来建立大鼠痴呆模型, 采用知母皂甙干预 45 天后发现, 知母皂甙干预可以明显改善大鼠跳台实验错误次数和潜伏期, 显著增加脑内 M 受体密度, 并呈良好的量效关系, 说明知母皂甙能明显改善痴呆大鼠学习、记忆功能并提高

其 M 受体密度[53]。Liang B [54]等通过对 A β 1-42 诱导的老年认知障碍大鼠模型研究发现, 知母皂甙改善了 A β 引起的老年大鼠学习记忆功能障碍并减轻了海马神经元的损伤。Yang C 等[55]采用 18 月龄的老年 SD 大鼠研究知母皂甙对老年大鼠学习记忆能力的影响, 结果发现知母皂甙可以显著改善老年大鼠的空间学习及记忆功能, 并认为这可能是通过增加突触素蛋白(SYP)和突触后密度蛋白-95 (PSD95)的表达, 及下调 Akt/mTOR s 信号通路的表达来实现的。

随着人类基因组学与蛋白组学的发展, 新的科研技术与方法的应用, 皂甙类生物活性物质改善老年学习记忆障碍的基因相关性、蛋白组学定位以及其它药理作用靶点将需要在未来的研究工作中得到进一步的阐明。此外, 许多研究都是在已经老年的动物中得到的实验结果, 对于预防性的研究也可能成为今后的研究方向。

4. 海洋胶原肽

肽在生物体内含量很少, 但又显著的生理活性, 因此把可调节生物体生理功能的多/寡肽称为“功能肽”或“生物活性肽”。海洋生物体内含有丰富不同于陆地生物的蛋白质活性成分, 通过生物酶解技术从海洋生物中提取出的活性肽, 营养价值非常高, 许多研究显示海洋生物活性肽具有抗菌、抗氧化、降血压、抗肿瘤、调节免疫等特殊的生理功能[56]。鱼皮中含有丰富的胶原蛋白、氨基酸等, 海洋胶原肽(Marine Collagen Peptide, MCP)是以深海鱼的鱼皮为主要原料, 采用复合偶联酶解技术生产的小分子寡肽混合物, MCP 较小的分子量决定了其具有吸收快、水溶性好以及粘度低的特点, 更利于其发挥营养作用以及各种生理调节作用。迄今为止, 通过生物酶解方法得到的海洋活性肽主要来源于鱼肉蛋白, 而从鱼皮中分离的活性肽非常少[57]。

裴新荣等[58][59][60]对一种新的来源于鲑鱼鱼皮的生物活性肽—海洋胶原肽进行了分子量分析, 并利用自然老化鼠(老龄 C57BL/6J 小鼠)和快速老化鼠(SAMP8)两种模型观察了其对老年学习记忆的影响, 并探讨了其可能的作用机制, 发现 MCP 是一种分子量在 100~860 Da 之间的小分子生物活性肽, 可有效的改善老龄 C57BL/6J 小鼠和 SAMP8 小鼠学习记忆能力的下降, 具有预防或延缓 AD 的作用, 可能通过减少神经毒作用物 A β 1-42 的分泌, 从而降低脑内过氧化水平、保护神经元, 抑制神经元凋亡, 防止 AD 发病过程中神经元的丢失。MCP 还可提高 SAMP8 小鼠的细胞免疫功能, 改善突触功能可塑性的下降, 这可能是其预防或延缓 AD 的重要机制。这为老年痴呆的预防提供了新的思路, 也为海洋资源的进一步开发利用提供了理论依据。

关于生物活性肽防治 AD 的研究相对较少, 但源于蛋白质的活性肽是一种多功能因子, 其组成氨基酸并不一定是必需氨基酸, 这就为人类更为充分利用那些原本认为生物价不高的蛋白质资源, 从而生产出更能满足人类保健需要的基料提供了新的机遇。我国有大量丰富蛋白质资源, 农副产品、海洋产品加工中产生的大量下脚料和工业废物中含有大量的蛋白质。若采用生物技术进行蛋白质的深加工, 会有广阔的社会效益和经济效益, 也将为人类的健康事业做出越来越大的贡献。

综上所述, 植物多酚类、皂甙类和海洋胶原肽属不同种的生物活性物质, 既有从传统的药食同源的中医药中提取的人参皂甙, 又有在营养学研究领域比较热点的多酚类物质和海洋生物活性物质。这三者均具有一定防治 AD 的功效, 并预防衰老性学习记忆的下降。但不同的功能性食品因子均有其独特的吸收代谢途径, 在改善老年记忆的机制方面既有相同之处, 又有各自独特的特点。因此在以后的研究中可以尝试将三者进行联合干预, 从不同的方面改善老年记忆, 从衰老的各种机制入手, 多靶点多途径作用, 互相补充、相辅相成, 看是否表现出更为显著的改善老年记忆的功能。此外, 虽然很多动物实验均证明功能性食品对 AD 有较好的防治作用, 但普遍缺乏大样本流行病学调查, 应在今后的工作中重点增加这方面的研究, 从而更好的挖掘功能性食品防治 AD 的潜力, 为 AD 的防治提供新的方向。

参考文献

- [1] 张欣蕾, 王志平, 由嫫. 人口老龄化对我国消费结构影响研究[J]. 现代商贸工业, 2016, 37(14): 123-125.
- [2] 全国老龄工作委员会办公室. 中国人口老龄化发展趋势预测研究报告[N]. 中国社会报, 2006-02-27.
- [3] Dement, A. (2007) Forecasting the Global Burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimers & Dementia*, **3**, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>
- [4] Peter, V. and Nguyen, T.A.E.R. (2000) Strain-Dependent Differences in LTP and Hippocampus-Dependent Memory in Inbred Mice. *Learning & Memory*, **7**, 170-179. <https://doi.org/10.1101/lm.7.3.170>
- [5] 周妍妍, 刘艳丽, 董春雪, 等. 五味子醇甲对 APP/PS1 双转基因痴呆模型小鼠脑组织突触素、 α -突触核蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1076-1079.
- [6] Wirths, O., Multhaup, G. and Bayer, T.A. (2004) A Modified Beta-Amyloid Hypothesis: Intraneuronal Accumulation of the Beta-Amyloid Peptide—The First Step of a Fatal Cascade. *Journal of Neurochemistry*, **91**, 513-520. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02737.x>
- [7] Khan, A.A., Mao, X.O., Banwait, S., et al. (2007) Neuroglobin Attenuates—Amyloid Neurotoxicity *In Vitro* and Transgenic Alzheimer Phenotype *In Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 19114-19119. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706167104>
- [8] Sharma, A.K., Kim, J., Prior, J.T., et al. (2014) Small Bifunctional Chelators That Do Not Disaggregate Amyloid β Fibrils Exhibit Reduced Cellular Toxicity. *Inorganic Chemistry*, **53**, 11367-11376. <https://doi.org/10.1021/ic500926c>
- [9] 宋昕, 洪羽蓉, 胡秋莹. 阿尔兹海默病发病原因及机制的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2015(10): 871-872.
- [10] 田甜. 探讨阿尔茨海默症的诊疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015(67): 29-59.
- [11] 安磊, 崔欣悦. 植物功能性食品的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2014(15): 131-133.
- [12] Betoret, E., Betoret, N., Vidal, D., et al. (2011) Functional Food Development: Trends and Technologies. *Trends in Food Science & Technology*, **22**, 498-508. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.05.004>
- [13] 赵伟, 李建科, 何晓叶, 等. 几种常见植物多酚降血脂作用及机制研究进展[J]. 食品科学, 2014, 35(21): 258-263.
- [14] Ramassamy, C. (2006) Emerging Role of Polyphenolic Compounds in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review of Their Intracellular Targets. *European Journal of Pharmacology*, **545**, 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.025>
- [15] Pasinetti, G.M., Wang, J., Ho, L., et al. (2015) Roles of Resveratrol and Other Grape-Derived Polyphenols in Alzheimer's Disease Prevention and Treatment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1852**, 1202-1208. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.006>
- [16] 李琼, 李勇. 绿茶多酚预防老龄 C57BL/6J 小鼠学习记忆功能衰退实验研究[J]. 科技导报, 2009(22): 26-31.
- [17] Thielecke, F. and Boschmann, M. (2009) The Potential Role of Green Tea Catechins in the Prevention of the Metabolic Syndrome—A Review. *Phytochemistry*, **70**, 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.11.011>
- [18] Kuriyama, S., et al. (2006) Green Tea Consumption and Cognitive Function: A Cross-Sectional Study from the Tsurugaya Project I. *American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, 355-361. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.355>
- [19] Feng, L., Gwee, X., Kua, E.H., et al. (2010) Cognitive Function and Tea Consumption in Community Dwelling Older Chinese in Singapore. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, **14**, 433-438. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0095-9>
- [20] Assuncao, M. and Mjcarvalho, S.M. (2010) Green Tea Averts Age-Dependent Decline of Hippocampal Signaling Systems Related to Antioxidant Defenses and Survival. *Free Radical Biology & Medicine*, **48**, 831-838. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.003>
- [21] Kaur, T., Pathak, C.M., Pandhi, P., et al. (2008) Effects of Green Tea Extract on Learning, Memory, Behavior and Acetylcholinesterase Activity in Young and Old Male Rats. *Brain & Cognition*, **67**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.10.003>
- [22] Li, Q., Zhao, H.F., Zhang, Z.F., et al. (2009) Long-Term Administration of Green Tea Catechins Prevents Age-Related Spatial Learning and Memory Decline in C57BL/6 J Mice by Regulating Hippocampal Cyclic Amp-Response Element Binding Protein Signaling Cascade. *Neuroscience*, **159**, 1208-1215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.008>
- [23] He, M., Zhao, L., Wei, M.J., et al. (2009) Neuroprotective Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on Aging Mice Induced by D-Galactose. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **32**, 55-60. <https://doi.org/10.1248/bpb.32.55>
- [24] Li, Q., Zhao, H., Ming, Z., et al. (2010) Chronic Green Tea Catechins Administration Prevents Oxidative Stress-Related Brain Aging in C57BL/6J Mice. *Brain Research*, **1353**, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.074>

- [25] Lee, J.W., Lee, Y.K., Ban, J.O., *et al.* (2009) Green Tea (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits Beta-Amyloid-Induced Cognitive Dysfunction through Modification of Secretase Activity via Inhibition of ERK and NF-kappaB Pathways in Mice. *Journal of Nutrition*, **139**, 1987-1993. <https://doi.org/10.3945/jn.109.109785>
- [26] Bastianetto, S., Yao, Z.X., Papadopoulos, V., *et al.* (2006) Neuroprotective Effects of Green and Black Teas and Their Catechingallate Esters against Beta-Amyloid-Induced Toxicity. *European Journal of Neuroscience*, **23**, 55-64.
- [27] 李军. 绿茶多酚抗衰老作用的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥市: 安徽医科大学, 2013.
- [28] 段雅乐. 姜黄素对老年鼠认知功能的影响及其分子基础研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 华东师范大学, 2013.
- [29] 张莉莉, 查晓明, 楼影涵, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病中 $A\beta$ 诱导的神经毒性保护作用的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012(8): 199-201.
- [30] 杨融辉, 张宁. 姜黄素对阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015(1): 152-155.
- [31] Mithu, V.S., Sarkar, B., Bhowmik, D., *et al.* (2014) Curcumin Alters the Salt Bridge-Containing Turn Region in Amyloid β (1-42) Aggregates. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 11122-11131. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.519447>
- [32] Yanagisawa, D., Shirai, N., Amatsubo, T., *et al.* (2010) Relationship between the Tautomeric Structures of Curcumin Derivatives and Their $A\beta$ -Binding Activities in the Context of Therapies for Alzheimer's Disease. *Biomaterials*, **31**, 4179-4185. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.142>
- [33] Xiong, Z., Hongmei, Z., Lu, S., *et al.* (2011) Curcumin Mediates Presenilin-1 Activity to Reduce Beta-Amyloid Production in a Model of Alzheimer's Disease. *Pharmacological Reports*, **63**, 1101-1108. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70629-6](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70629-6)
- [34] Belviranlı, M., Okudan, N., Atalik, K.E., *et al.* (2013) Curcumin Improves Spatial Memory and Decreases Oxidative Damage in Aged Female Rats. *Biogerontology*, **14**, 187-196. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9422-y>
- [35] 杨宇, 梁梅冰, 贾真, 等. 姜黄素在阿尔茨海默病中对炎症以及神经元的保护机制研究[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015(3): 332-336.
- [36] Ng, T.P., Chiam, P.C., Lee, T., *et al.* (2006) Curry Consumption and Cognitive Function in the Elderly. *American Journal of Epidemiology*, **164**, 898-906. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj267>
- [37] 钱钧强, 叶因涛, 王冬, 等. 白藜芦醇治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2016(6): 924-928.
- [38] Wang, J., Ho, L., Zhao, Z., *et al.* (2006) Moderate Consumption of Cabernet Sauvignon Attenuates A Beta Neuropathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **20**, 2313-2320. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6281.com>
- [39] Krikorian, R., Nash, T.A., Shidler, M.D., *et al.* (2010) Concord Grape Juice Supplementation Improves Memory Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *British Journal of Nutrition*, **103**, 730-734. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992364>
- [40] Zhao, Y.N., Li, W.F., Li, F., *et al.* (2013) Resveratrol Improves Learning and Memory in Normally Aged Mice through microRNA-CREB Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **435**, 597-602. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.025>
- [41] 王茜, 程雪娇, 李娜, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病大鼠海马组织中小胶质细胞及白细胞介素-1 β 表达抑制作用的实验研究[J]. 中国预防医学杂志, 2015(8): 581-585.
- [42] Conte, A., Pellegrini, S. and Tagliazucchi, D. (2003) Synergistic Protection of PC12 Cells from β -Amyloid Toxicity by Resveratrol and Catechin. *Brain Research Bulletin*, **62**, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.08.001>
- [43] Palazón, J., Cusidó, R.M., Bonfill, M., *et al.* (2001) Ginsenoside Production in Different Phenotypes of Panaxginseng Transformed Roots. *Phytochemistry*, **57**, 365-371. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00062-0)
- [44] Liao, B., Newmark, H. and Zhou, R. (2002) Neuroprotective Effects of Ginseng Total Saponin and Ginsenosides Rb1 and Rg1 on Spinal Cord Neurons *in Vitro*. *Experimental Neurology*, **173**, 224-234. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7841>
- [45] Zhao, H.F., Li, Q. and Li, Y. (2011) Long-Term Ginsenoside Administration Prevents Memory Loss in Aged Female C57BL/6J Mice by Modulating the Redox Status and Up-Regulating the Plasticity-Related Proteins in Hippocampus. *Neuroscience*, **183**, 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.048>
- [46] Zhao, H., Li, Q., Zhang, Z., *et al.* (2009) Long-Term Ginsenoside Consumption Prevents Memory Loss in Aged SAMP8 Mice by Decreasing Oxidative Stress and Up-Regulating the Plasticity-Related Proteins in Hippocampus. *Brain Research*, **1256**, 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.031>
- [47] 张潇丹. 人参皂苷 Rg1 对阿尔兹海默病大鼠认知功能障碍的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2013.

- [48] 赵海峰, 李琼, 裴新荣, 张召锋, 王军波, 李勇. 人参皂甙预防 SAMP8 小鼠空间参考记忆减退的作用和机制实验研究[J]. 科技导报, 2009, 27(17): 52-56.
- [49] Zhao, H., Li, Q., Pei, X., *et al.* (2009) Long-Term Ginsenoside Administration Prevents Memory Impairment in Aged C57BL/6J Mice by Up-Regulating the Synaptic Plasticity-Related Proteins in Hippocampus. *Behavioural Brain Research*, **201**, 311-317. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.002>
- [50] 徐凯, 卫东锋, 张仰君, 等. 知母及其提取物改善学习记忆和治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014(6): 132-136.
- [51] 陈勤, 胡雅儿, 夏宗勤. 知母皂甙元对半乳糖拟痴呆模型小鼠学习记忆和脑内自由基代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2000(5): 14-16.
- [52] 陈勤, 胡雅儿, 夏宗勤. 知母皂甙元对东莨菪碱所致学习记忆障碍和脑胆碱乙酰转移酶活力降低的影响[J]. 中药材, 2001(7): 496-498.
- [53] 陈勤, 胡雅儿, 夏宗勤. 知母皂甙元对脑内注射 β -淀粉样肽痴呆模型大鼠的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 2001(5): 401-403.
- [54] 梁冰, 隋海娟, 金英. 知母总皂苷对 $A\beta_{(1-42)}$ 引起的老年大鼠学习记忆能力及海马炎症反应的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(2): 117-120.
- [55] Yang, C., Jin, Y., Shi-Zhang, L.I., *et al.* (2012) Effects of Saponins from *Anemarrhena Asphodeloides* Bge. on Learning and Memory Behavior and Expression of Synaptic Associated Proteins in Aged Rats. *Chinese Journal of Pharmacology & Toxicology*, **26**, 145-150.
- [56] 李勇. 肽临床营养学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012.
- [57] 裴新荣, 杨睿悦, 赵海峰, 等. 海洋胶原肽预防 SAMP8 小鼠学习记忆功能下降的实验研究[J]. 食品与发酵工业, 2009(7): 1-5.
- [58] Pei, X., Yang, R., Zhang, Z., *et al.* (2010) Marine Collagen Peptide Isolated from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) Skin Facilitates Learning and Memory in Aged C57BL/6J Mice. *Food Chemistry*, **118**, 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.120>
- [59] Pei, X., Yang, R., Zhao, H., *et al.* (2009) Preventive Effect of Marine Collagen Peptide on Learning and Memory Impairment in SAMP8 Mice. *Food & Fermentation Industries*, **35**, 1-5.
- [60] Pei, X., Yang, R., Zhao, H., *et al.* (2009) Preventive Effects of Marine Collagen Peptide on Learning and Memory in Aged C57BL/6J Mice. *Science & Technology Review*, **27**, 26-31.

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: 2166-613X, 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: hjfn@s-hanspub.org