

阿里红多糖对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠模型海马区及脑皮层 ROS/8-OHdG/3-NT/4-HNE 含量的影响

苏丽燕·赛力木江, 古丽尼歌尔·阿布都米吉提, 依明·尕哈甫,
丛媛媛, 帕丽达·阿不力孜*

(新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011)

摘要: **目的** 研究阿里红多糖(*Fomes officinalis* polysaccharides, FOPS)对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型大鼠海马区神经元的形态改变及脑皮层和海马区氧化应激水平的影响。**方法** 72 只健康雄性 SD 大鼠称重并随机分为对照组、模型组、盐酸多奈哌齐组(0.5 mg/kg)、阿里红多糖高、中、低剂量组(100、50、25 mg/kg), 每组 12 只。采用大鼠双侧海马 CA1 区注射(5 μ L/侧) $A\beta_{1-42}$ 建立 AD 大鼠模型, 给药 30 d 后, 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色观察海马神经元的形态改变, DCFH-DA 荧光探针分析处理对各组大鼠海马区和脑皮质层中活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的影响, 酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 8 羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)、3-硝基酪氨酸(3-nitrotyrosine, 3-NT)、4 羟基壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)的含量。**结果** 实验 30 d 后, 与模型组比较, 盐酸多奈哌齐及阿里红多糖组大鼠锥体细胞数目明显增多、形态较完整、海马神经元大多数较正常、排列较规整紧密、着色均匀、核仁清晰, 大鼠海马区及脑皮层 ROS 含量明显降低($P < 0.01$), 8-OHdG、3-NT、4-HNE 含量明显降低($P < 0.01$)。**结论** 阿里红多糖通过影响 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠脑内 ROS、8-OHdG、3-NT、4-HNE 含量, 改善脑内氧化应激状态, 起到改善认知障碍和保护神经的作用。

关键词: 阿里红多糖; 氧化应激; 脑皮质层; 海马组织

Effect of *Fomes officinalis* polysaccharides on ROS/8-OHdG/3-NT/4-HNE content in hippocampus and cerebral cortex of AD rat model induced by $A\beta_{1-42}$

SULIYAN Sai-Li-Mu-Jiang, GULINIGEER Aa-Bu-Dou-Mi-Ji-Ti, YIMING Ga-Ha-Fu,
CONG Yuan-Yuan, PALIDA A-Bu-Li-Zi*

(College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT: Objective To research the effect of *Fomes officinalis* polysaccharides on the morphological changes of hippocampal neurons in Alzheimer's disease (AD) model rats and the level of oxidative stress in the cerebral cortex

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760755)、新疆维吾尔自治区自然科学基金联合基金项目(2019D01C216)、新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学基金项目(XJEDU2020Y025)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (81760755), Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation Joint Fund Project (2019D01C216), and Xinjiang Uygur Autonomous Region University Scientific Research Plan Natural Science Project (XJEDU2020Y025)

***通讯作者:** 帕丽达·阿不力孜, 教授, 主要研究方向为天然药物防治老年病的研究。E-mail: palida3345@163.com

***Corresponding author:** PALIDA A-Bu-Li-Zi, Professor, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China. E-mail: palida3345@163.com

and hippocampus. **Methods** Total of 72 eligible male SD rats were weighed and randomly divided into control group, AD model group, donepezil hydrochloride group (0.5 mg/kg), FOPS high, medium and low dose groups (25, 50, 100 mg/kg), with 12 rats in each group. The AD rat model was established by injecting (5 μ L/side) $A\beta_{1-42}$ in the hippocampal CA1 area of both sides of the rat. After 30 days of treatment, hematoxylin-eosin staining (HE) staining was used to observe the morphological changes of hippocampal neurons. 2,7-dichlorodi-hydrofluorescein diacetate fluorescent probe was used to analyze reactive oxygen species and ELISA method was used to detect the content of 8-OHdG, 3-NT and 4-HNE in the hippocampus and cerebral cortex of rats in each group. **Results** After 30 days, compared with the model group, the number of pyramidal cells in donepezil hydrochloride group and *Fomes officinalis* polysaccharides group was significantly increased, the morphology was more complete, the majority of hippocampal neurons were more normal, the arrangement was more regular and compact, the color was uniform and the nucleolus was clear. The levels of ROS hippocampus and cerebral cortex of rats were significantly reduced ($P < 0.01$), and the levels of 8-OHdG, 3-NT, and 4-HNE were significantly reduced ($P < 0.01$). **Conclusion** FOPS improves the oxidative stress state in the brain by affecting the content of ROS, 8-OHdG, 3-NT, 4-HNE of AD rats induce by $A\beta_{1-42}$, and plays a role in improving cognitive impairment and protecting nerves.

KEY WORDS: *Fomes officinalis* polysaccharides; oxidative stress; cerebral cortex; hippocampus

1 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老年性中枢神经系统退行性疾病^[1], AD 的确切发病机制尚不明确, 一般认为 AD 是一种多病因疾病, 其发病受年龄、环境、免疫因素、神经突触功能等因素的影响^[2]。AD 的主要病理特征是大脑内神经元及突触的丢失, β 淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)沉积引起的细胞外老年斑(senile plaques, SP)的形成及 tau 蛋白高度磷酸化形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[3]。然而, 越来越多的研究发现, $A\beta$ 引起一系列的神经毒性作用, 诱导神经细胞的功能紊乱甚至死亡, 导致记忆能力下降, 在这一过程中脑内氧化应激的改变作用越来越受到重视^[4-6]。

研究证明, AD 患者大脑内抗氧化应激系统被削弱^[7], 脂质过氧化产物如 4 羟基壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)、蛋白质氧化产物如 3-硝基酪氨酸(3-nitrotyrosine, 3-NT)及 DNA 氧化产物如 8 羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)在 AD 及轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者大脑及脑脊液内升高^[8], 这些氧化产物可以破坏细胞膜从而导致神经元的死亡^[9,10]。因此, 研究抑制氧化应激的药物对于 AD 的治疗具有重要意义。

阿里红(*Fomes officinalis* Ames)为多孔菌科药用层孔菌的干燥子实体, 是新疆地区的道地药材, 相关研究报道阿里红多糖具有清除氧自由基、抗衰老、抗氧化等生物活性作用^[11,12]。阿依江·哈拜克等^[13,14]前期研究结果证明, 阿里红多糖对 $A\beta$ 神经元损伤具有一定的保护作用, 提示阿里红多糖在神经系统疾病治疗方面具有潜在的应用价值。本研究从氧

化损伤通路入手, 通过双侧脑室注射 $A\beta$ 建立大鼠 AD 模型, 观察阿里红多糖(*Fomes officinalis* polysaccharides, FOPS)对阿尔茨海默病模型大鼠海马区神经元的形态改变及脑皮层和海马区氧化应激的影响, 探讨 AD 与氧化应激损伤的关系, 初步阐明阿里红多糖抗 AD 的氧化作用机制。该研究结果可为阿里红多糖在神经退行性疾病, 包括 AD 方面的治疗研究提供理论基础和参考依据。

2 材料与方法

2.1 试剂与仪器

2.1.1 动物

3 月龄 80 只健康雄性 SD (sprague-dawley)大鼠, 体重(250 \pm 50) g, 由新疆医科大学动物中心提供, 质量合格证编号: [SCXK(新)2019-0008]。实验大鼠在 SPF 级实验室正常饲养, 保持充足的光照和通风, 笼饲养(3~4 只/笼), 自由饮水和进食。

2.1.2 药物及试剂

阿里红粗多糖课题组自制^[12]; 盐酸多奈哌齐片[批号 1707094, 卫材(中国)药业有限公司]; $A\beta_{1-42}$ (批号 MB3894, 大连美仑生物技术有限公司); 苏木精-伊红(HE)染色试剂(新疆医科大学临床医学研究院病理科); ROS 检测试剂盒(批号 E004, 南京建成生物工程研究所); 大鼠 3-NT 酶联免疫分析试剂盒、大鼠 4-HNE 酶联免疫分析试剂盒、大鼠 8-OHdG 酶联免疫分析试剂盒(批号分别为 JL20736、JL20738、JL12002, 上海江莱生物科技有限公司)。

2.1.3 仪器

54006 脑立体定位仪(日本 TSE Systems 公司); 1j5 μ L

微量进样器(上海浦伦医疗器械有限公司); DHP-9082 电热恒温培养箱(上海-恒科技有限公司); RM2016 病理切片机、DM3000 LED 光学显微镜、EG1150 包埋机(德国 Leica 公司); Multiskan GO 全波长酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司); F6/10 手持式高速匀浆机(上海净信实业发展有限公司); Allegra64R 高速冷冻台式离心机(美国 Beckman Coulter 有限公司)。

2.2 实验方法

2.2.1 动物模型的建立

无菌条件下,将 1 mg $A\beta_{1-42}$ 溶于 50% 的 DMSO 中,再用无菌生理盐水将其溶解稀释成 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱孵育 7 d,使其变为聚集态的 $A\beta_{1-42}$ 。1% 戊巴比妥(45 mg/kg)腹腔麻醉后,固定大鼠立体定位,使用微量注射器缓慢注射凝聚态 $A\beta_{1-42}$ 各 5 μL 于双侧海马内以诱导 AD 模型。根据大鼠脑立体定位图定位注射部位,前囟后 3 mm,矢状缝左右旁开 2.5 mm,硬膜下 3 mm。

2.2.2 动物分组及给药

72 只健康雄性 SD 大鼠称重并按随机原则分为对照组、模型组、盐酸多奈哌齐组(0.5 mg/kg)、阿里红多糖高、中、低剂量组(100、50、25 mg/kg),每组 12 只。各组大鼠 $A\beta_{1-42}$ 注射 3 d 后进行灌胃给药(1.0 mL/100 g),每日 1 次,连续 30 d。正常对照组和模型组大鼠用蒸馏水灌胃;阳性对照组用盐酸多奈哌齐溶液进行灌胃;阿里红高、中、低剂量组则使用不同浓度阿里红多糖灌胃治疗。

2.2.3 HE 染色观察大鼠海马神经病变

每组随机抽取 3 只大鼠用 1% 戊巴比妥钠(0.45 mL/100 g)进行腹腔注射麻醉,置于解剖盘中,开胸暴露并游离出心脏,经左心室插入灌流针并固定,切开右心耳,先灌注冰冻无菌生理盐水 150 mL,直到肝和肺脏颜色转白及右心房流出液澄清,后再灌注冰冻 4% 多聚甲醛 250 mL,断头取脑,置 4% 多聚甲醛固定液后固定 24 h 常规制片备用。然后依次进行常规脱水透明、浸蜡、包埋,切片厚度 5 μm ,制成石蜡切片,石蜡切片脱蜡,二甲苯透明,梯度乙醇脱二甲苯,充分浸洗后苏木素染色 15 min,1% 盐酸乙醇镜检分化后入 1% 氨水蓝化 2~3 min,蒸馏水充分冲洗,1% 伊红染色 3 min,梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。光学显微镜下观察摄影。

2.2.4 DCFH-DA 法测定大鼠海马区和脑皮质层中 ROS 含量

处死大鼠后,迅速在冰上分离大鼠脑皮层及海马组织,称取重量,按重量(g):体积(mL)=1:10 的比例加入 1 \times PBS 匀浆,4 $^{\circ}\text{C}$ 1000 r/min 离心 10 min 后采集上清液,按 DCFH-DA:PBS=1:9 的比例配制 1 mmol/L DCFH-DA 工作液,应用全波长扫描式多功能读数仪测定其在激发波长

488 nm 和发射波长 525 nm 处的荧光强度。

2.2.5 ELISA 测定大鼠海马区和脑皮质层中 3-NT、4-HNE 和 8-OHdG 的含量

按照试剂盒说明书将大鼠断头取脑,迅速在冰上分离大鼠皮质层和海马组织并称重后,按重量体积比(1:9)向组织中加入 PBS 溶液,在冰上用匀浆器充分匀浆,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 3000 r/min 离心 20 min 后,取上清用于含量测定。

2.2.6 数据分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,先进行正态性检验,若服从正态分布所有数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,实验结果多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),多重比较采用最小显著差值法(least significant difference, LSD)(方差齐)和 Dunnett's T3 法(方差不齐)。 $P<0.05$ 为差异显著, $P<0.01$ 为差异极显著。

3 结果与分析

3.1 大鼠海马组织病理学的变化

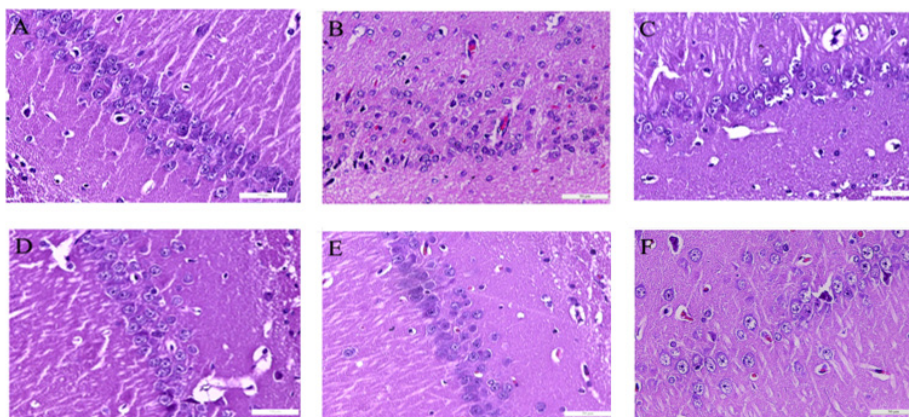
HE 染色法表明,海马 CA1 区神经细胞形态与对照组比较,AD 模型组大鼠海马各区可见较多的神经元胞体缩小、胞浆浓缩、核固缩、整个细胞深染成红色、神经元数量减少、较多锥体神经元胞质逐渐浓缩、胞体体积减少、核呈深染色、锥体神经元受损水平较高,其形态学变化如图 1 所示。与模型组比较,FOPS 高、中剂量组及盐酸多奈哌齐组的锥体细胞数目明显增多、形态较完整、海马神经元大多数较正常、排列较规整紧密、着色均匀、核仁清晰、胞核固缩浓染减轻。

3.2 大鼠海马区和脑皮质层中 ROS 含量差异

DCFH-DA 法检测大鼠海马区和脑皮质层中 ROS 含量检测结果表明,模型组 AD 大鼠海马组织及脑皮质层中 ROS 含量较对照组显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,盐酸多奈哌齐和 FOPS 高、中、低剂量组干预治疗 30 d 后,AD 大鼠海马组织及脑皮质层中 ROS 含量明显降低($P<0.01$, $P<0.05$),结果提示 FOPS 通过降低脑内 ROS 水平,起到抗氧化作用。其差异水平具体见表 1 所示。

3.3 大鼠海马区和脑皮质层中 3-NT、4-HNE 和 8-OHdG 含量分析

ELISA 检测 3-NT、4-HNE 和 8-OHdG 含量结果表明, $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠模型海马组织及大脑皮质层中 3-NT、4-HNE、8-OHdG 含量较对照组显著升高($P<0.01$);盐酸多奈哌齐和 FOPS 高、中剂量组处理后,海马组织和大脑皮质层中 3-NT、4-HNE、8-OHdG 的含量较模型组显著降低($P<0.01$),具体见表 2 和 3。



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 盐酸多奈哌齐组; D. FOPS 高剂量组; E. FOPS 中剂量组; F. FOPS 低剂量组。

图 1 海马 CA1 区 HE 染色结果(HE×400)

Fig.1 HE staining results in hippocampal CA1 region (HE×400)

表 1 FOPS 对大鼠海马区和脑皮层中 ROS 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of FOPS on the level of ROS in the hippocampus and cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg/kg)	海马组织	大脑皮层
对照组	-	68.58±2.37	123.97±12.32
模型组	-	129.44±14.29 ^{###}	302.92±34.77 ^{###}
盐酸多奈哌齐组	0.5	74.92±2.51 ^{**}	172.23±7.81 ^{**}
FOPS 高剂量组	100	81.60±2.05 ^{**}	175.11±3.61 ^{**}
FOPS 中剂量组	50	90.63±3.02 ^{**}	189.27±4.22 ^{**}
FOPS 低剂量组	25	101.65±2.69 [*]	217.16±14.58 [*]

注: 与对照组比较, ^{###} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 FOPS 对大鼠海马区中 3-NT、4-HNE 和 8-OHdG 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effect of FOPS on the content of 3-NT, 4-HNE and 8-OHdG in the hippocampus of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg/kg)	3-NT/(nmol/L)	4-HNE/(μ mol/L)	8-OHdG/(ng/mL)
空白组	-	57.38±11.87	4.67 ±2.00	19.93±4.26
模型组	-	210.46±13.81 ^{###}	41.75±3.33 ^{###}	74.30±5.61 ^{###}
盐酸多奈哌齐组	0.5	76.22±6.95 ^{**}	6.45±3.93 ^{**}	30.08±4.34 ^{**}
FOPS 高剂量组	100	94.46±13.01 ^{**}	12.39±2.59 ^{**}	40.29±5.80 ^{**}
FOPS 中剂量组	50	119.91±17.55 ^{**}	24.28±5.05 ^{**}	56.29±4.46 ^{**}
FOPS 低剂量组	25	194.08±19.13	30.79±2.23	60.62±5.12

注: 与对照组比较, ^{###} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 FOPS 对大鼠脑皮层中 3-NT、4-HNE 和 8-OHdG 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effect of FOPS on the content of 3-NT, 4-HNE and 8-OHdG in the cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg/kg)	3-NT/(nmol/L)	4-HNE/(μ mol/L)	8-OHdG/(ng/mL)
空白组	-	18.76 \pm 9.22	4.22 \pm 3.07	5.44 \pm 2.53
模型组	-	147.53 \pm 42.41 ^{###}	36.25 \pm 3.15 ^{###}	44.75 \pm 6.85 ^{###}
盐酸多奈哌齐组	0.5	20.65 \pm 13.20 ^{**}	11.62 \pm 3.49 ^{**}	9.87 \pm 8.10 ^{**}
FOPS 高剂量组	100	55.60 \pm 19.52 ^{**}	13.82 \pm 1.76 ^{**}	18.02 \pm 5.80 ^{**}
FOPS 中剂量组	50	89.11 \pm 19.67 ^{**}	27.37 \pm 5.06 ^{**}	25.55 \pm 7.59 ^{**}
FOPS 低剂量组	25	103.11 \pm 43.86 [*]	34.17 \pm 4.99	41.41 \pm 4.86

注: 与对照组比较, ^{###} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$ 。

4 讨论

AD 的病因和发病机制复杂,目前尚无有效的干预手段。以往围绕 $A\beta$ 开展的临床和基础研究证据指出,其在 AD 的病程中发挥关键作用^[15]。 $A\beta$ 是由 $A\beta$ 前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 在 β 、 γ 2 种分泌酶作用下被连续水解得到的多肽,可在细胞基质发生沉淀和聚积,主要包括 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 两种形式,其中 $A\beta_{1-42}$ 的神经毒性较其他 $A\beta$ 片段的毒性更强,更容易导致特定脑区老年斑的形成,进一步模拟 AD 脑内的病理改变,其较其他方法诱导的 AD 动物模型能更全面诠释其发病机制^[16]。

因此,本研究中将 $A\beta_{1-42}$ 注射入大鼠双侧海马区以模拟 $A\beta$ 在脑组织内的沉积,建立大鼠 AD 模型,通过 HE 染色发现 AD 模型组大鼠海马各区可见较多的神经元胞体缩小、胞浆浓缩、核固缩、整个细胞深染成红色、神经元数量减少、较多锥体神经元胞质逐渐浓缩、胞体体积减少、核呈深染色,锥体神经元受损水平较高,表明本研究成功复制了 AD 动物模型,为实验研究奠定基础。

$A\beta$ 在脑组织中不可逆性沉积,进一步激活活性氧自由基(ROS),引起氧化应激(oxidative stress, OS),过强的氧化应激反应会导致神经细胞膜或细胞器膜上的脂质过氧化、蛋白质的硝化和核酸的破坏,影响神经细胞突触能力,最终导致神经元功能缺失、代谢紊乱、学习认知及记忆功能明显下降^[17],从而促进 AD 的发生与发展。

8-OHdG、3-NT、4-HNE 分别是氧化应激导致的 DNA、蛋白质和脂质氧化损伤产物,会引起细胞毒害作用,影响信号转导和正常生理活动甚至导致细胞凋亡,最终引起组织器官功能减退^[17]。因此 8-OHdG、3-NT、4-HNE 含量,可代表细胞中氧化损害严重程度,是目前公认的氧化损伤标记物^[18-20]。本研究结果显示, $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠海马组织及大脑皮层中 ROS 水平明显增加,3-NT、4-HNE、8-OHdG 含量明显增高,说明 AD 模型大鼠已经存在严重的氧化应激损伤。同时经阿里红多糖高、中剂量组治疗后 AD 大鼠海马组织及脑皮质层中 ROS 水平明显降低,海马

组织和大脑皮质层核酸、蛋白质、脂质过氧化物产物 3-NT、4-HNE、8-OHdG 明显降低。表明阿里红多糖能够通过提升神经元细胞抗氧化和清除自由基的能力以减轻 $A\beta_{1-42}$ 诱导神经元细胞凋亡以及氧化应激反应进而起到防治 AD 的作用。

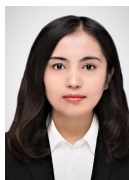
参考文献

- 李潭, 张萌, 林韬, 等. 阿尔茨海默病治疗药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2479-2482.
Li T, Zhang M, Lin T, et al. Research status of drugs for Alzheimer's disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(19): 2479-2482.
- Gronck P, Balko S, Gronck J, et al. Physical activity and Alzheimer's disease: A narrative review [J]. Aging Dis, 2019, 10(6): 1282-1292.
- Maurits J, Erik S, Olof L, et al. Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Ag, 2019, 85(4): 74-82.
- 张赫, 郑焱. β -淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(5): 702-708.
Zhang H, Zheng Y. β amyloid hypothesis in Alzheimer's disease: Pathogenesis, prevention, and management [J]. Chin Med Sci J, 2019, 41(5): 702-708.
- Butterfield A, Boyd-Kimball D. Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1345-1367.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. Redox Biol, 2018, 13(10): 953-969.
- Tobore OT. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. Neurol Sci, 2019, 40(8): 450-464.
- Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, et al. A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1319-1335.
- Peña-Bautista C, Tirlé T. Oxidative damage of DNA as early marker of Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6136.
- Cioffi F, Broersen K. Molecular mechanisms and genetics of oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(4): 981-1017.
- 帕丽达·阿不力孜, 如斯塔木·托合尼牙孜, 丛媛媛, 等. 阿里红多糖抗衰老作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 340-342.
Palida ABLZ, Rusitamu T, Cong YY, et al. Study on the anti-aging effect of *Fomes officinalis* Ames. Polysaccharides [J]. Chin J Tradit Chin Med

- Pharm, 2013, 28(2): 340–342.
- [12] 依力奴尔·艾尼瓦尔. 维药阿里红多糖的分离纯化其体外抗氧化活性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- Yiliner ANWE. Study on isolation purification and antioxidation activity *in vitro* of polysaccharides from *Fomes officinalis* Ames of uyghur medicine [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2017.
- [13] 阿依江·哈拜克, 木卡德斯·哈力克, 帕丽达·阿不力孜. 阿里红多糖对 APP/PS1 双转基因小鼠神经损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 59–66.
- Ayijiang HBK, Mukadesi HLK, Palida ABLZ. Protective effect of *Fomes officinalis* Ames polysaccharides on neurodegeneration in APP/PS1 mice models [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2019, 35(3): 59–66.
- [14] 李珍, 丛媛媛, 阿依江·哈拜克, 等. 阿里红多糖组分对 APP/PS1 双转基因模型小鼠海马区 AKT/GSK3 β /Tau/P-tau 蛋白表达的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32: 288–295.
- Li Z, Cong YY, Ayijiang HBK, *et al.* Effect of polysaccharide components from *Fomes officinalis* Ames on expression of AKT/GSK3 β /Tau/P-tau in hippocampus of APP/PS1 double transgenic model mice [J]. Nat Prod Res Dev, 2020, 32: 288–295.
- [15] Hafiz M, Filipa S. Inhibition of enzymes important for Alzheimer's disease by antioxidant extracts prepared from 15 New Zealand medicinal trees and bushes [J]. J Roy Soc New Zeal, 2020, 50(4): 538–551.
- [16] 李菲, 卫东锋, 程卫东, 等. 中药多糖治疗老年性痴呆及其机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 203–207, 28.
- Li F, Wei DF, Cheng WD, *et al.* Mechanisms and progress in research of polysaccharides of TCM affecting Alzheimer's disease [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2014, 30(6): 203–207, 28.
- [17] 王琳琳, 胡镜清, 张治国, 等. 中药及复方减少阿尔茨海默病氧化损伤研究探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 38–43.
- Wang LL, Hu JQ, Zhang ZG, *et al.* Analysis of research progress in reducing oxidative damage of Alzheimer's disease by Chinese herbs and compound prescriptions [J]. Mod Tradit Chin Med Mater World Sci Technol, 2019, 21(1): 38–43.
- [18] 田玉慧, 马倩, 李万里, 等. 香菇多糖对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力影响[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(9): 1370–1373.
- Tian YH, Ma Q, Li WL, *et al.* Effect of lentinan on hippocampus c-fos expression and learning and memory in rats with Alzheimer's disease [J]. Chin J Publ Heal, 2017, 33(9): 1370–1373.
- [19] 苏亚楠, 程开, 窦鹏挥, 等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及海马糖原合成酶激酶-3 β 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2700–2702.
- Su YN, Cheng K, Dou PH, *et al.* Effect of *Cornus officinalis* polysaccharide on learning and memory of Alzheimer's disease model rats and hippocampal glycogen synthase kinase-3 β expression [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(11): 2700–2702.
- [20] 费洪新, 高音, 孙丽慧, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病小鼠海马组织的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4426–4429.
- Fei HX, Gao Y, Sun LH, *et al.* Effect of astragalus polysaccharides on the hippocampal tissue in Alzheimer's disease mouse [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(16): 4426–4429.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介



苏丽燕·赛力木江, 主要研究方向天然药物防治老年病的研究。

E-mail: 1303494557@qq.com



帕丽达·阿不力孜, 教授, 主要研究方向天然药物防治老年病的研究。

E-mail: palida3345@163.com