

The Effects of Shexiang Baoxin Pill in Alzheimer's Disease and Inflammation

Xia Yingjie^{1,2} Xu Li^{1,2} Zheng Zhongyu^{1,2} Zhan Changsen³ Shang Xiaohui³
Dong Tingxia^{1,2} Hu Weihui^{1,2} Chen Jiahao^{1,2} Duan Ran^{1,2}
Tsim Wah-keung Karl^{1,2*}

1. Shenzhen Key Laboratory of Edible and Medicinal Bioresources, HKUST Shenzhen Research Institute, Shenzhen;
2. School of Life Sciences, Hong Kong University of Science and Technology, Hongkong;
3. Shanghai Hutchison Pharmaceuticals, Shanghai

Abstract: Objective: The neuroprotective and anti-inflammatory effects of Shexiang Baoxin Pill (SBP) were investigated after different extraction methods. **Methods:** Nerve growth factor (NGF) was used to induce the differentiation of cultured PC12 cells to establish the neurite outgrowth model. In addition, lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in RAW264.7 cell was used as the inflammatory model. SBP extracts were prepared by different extraction methods, and the optimal dosages were determined by MTT assay. By the morphological analysis, the changes of neurite length were detected, and the $A\beta_{1-42}$ aggregation-induced cytotoxicity of PC12 was determined by MTT. The mRNA level of inflammatory cytokine was examined by

RT-PCR. Results: SBP extracts could promote neurite growth and reverse the $A\beta_{1-42}$ aggregation-induced neurotoxic effect in PC12 cells ($p < 0.05$). SBP extracts significantly inhibited the expressions of tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in RAW264.7 cells ($p < 0.05$), except the extract of SBP by using simulated gastric fluid. **Conclusion:** SBP has neuroprotective potential and can attenuate the LPS-induced inflammatory responses.

Key words: Shexiang Baoxin Pill; Extraction methods; Neural differentiation; $A\beta$ aggregation; Anti-inflammation

Received: 2019-07-12; Accepted: 2019-07-31; Published: 2019-09-01

麝香保心丸对老年痴呆症和炎症作用的研究

夏英杰^{1,2} 许 励^{1,2} 郑钟毓^{1,2} 詹常森³ 商晓慧³
董婷霞^{1,2} 胡伟慧^{1,2} 陈嘉豪^{1,2} 段 然^{1,2} 詹华强^{1,2*}

1. 香港科技大学深圳研究院, 深圳市食用和药用生物资源重点实验室, 深圳;
2. 香港科技大学生命科学学院, 香港;
3. 上海和黄药业有限公司, 上海

邮箱: botsim@ust.hk

摘 要: 目的: 探究不同前处理的麝香保心丸 (Shexiang Baoxin Pill, SBP) 的神经保护作用及抗炎反应。方法: 本研究利用神经生长因子诱导 PC12 细胞分化建立轴突生长模型, 利用脂多糖诱导 RAW264.7 细胞建立炎症模型。用不同前处理方式得到 SBP 药液, 通过四甲基偶氮唑盐 (MTT) 法确定最佳给药剂量。

通过形态学分析得到 PC12 轴突长度的变化；MTT 法测定 $A\beta_{1-42}$ 聚集对 PC12 的细胞毒性；荧光定量 PCR 法测定 SBP 对炎症因子表达的影响。结果：SBP 对神经轴突生长具有促进作用，且可显著地逆转由 $A\beta_{1-42}$ 聚集产生的神经毒性作用 ($p < 0.05$)；除人工胃液处理的 SBP 外，其余 SBP 均可显著抑制肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和白介素 -6 (IL-6) 表达水平 ($p < 0.05$)。结论：SBP 具有神经保护潜力，且可以抑制由 LPS 诱导产生的炎症反应。

关键词：麝香保心丸；前处理方法；神经分化； $A\beta$ 聚集；抗炎作用

收稿日期：2019-07-12；录用日期：2019-07-31；发表日期：2019-09-01

Copyright © 2019 by author(s) and SciScan Publishing Limited

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

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



1 背景

阿尔兹海默症作为一种典型的神经退行性疾病，因其漫长的病理进程及在老年人群中的高发性得到国内外广泛关注。然而由于神经退行性疾病发病机制的高度复杂性，目前尚未有针对此疾病的特效药。 β 淀粉样蛋白的异常聚集是目前对神经退行性疾病最广泛的假说之一 [1] [2]。已有研究提出神经退行性疾病的病理生理学改变与神经营养因子有关，如神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF) 可促使神经细胞的轴突生长，防止神经退化 [3]。同时，神经退行性疾病通常伴有明显的神经炎症反应，例如老年性痴呆症发作的一个重要原因就是脑神经细胞发生炎症 [4]。

麝香保心丸 (Shexiang Baoxin Pill, SBP) 是临床上治疗心肌缺血引发的心绞痛、胸闷及心肌梗死等并发症的常用中成药。近年来，有研究认为 SBP 在治疗脑缺

血性疾病方面有良好功效 [5]。因此本研究旨在探讨不同前处理方法下 SBP 对神经分化、A β 聚集导致的神经细胞毒性及炎症反应的影响，初步探索 SBP 的神经保护潜在作用。

2 材料与方法

2.1 药物与试剂

三个批次的 SBP 批号分别为：170725、171214 及 180110，均由上海和黄药业有限公司提供。四噻唑蓝 (Methylthiazoletrazolium, MTT) 购自 Sigma。Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)、胰蛋白酶和磷酸盐缓冲液 (Phosphate-buffer saline, PBS) 购自 Gibco。用于细胞培养的胎牛血清 (Fetal bovine serum, FBS)、马血清 (Horse serum, HS) 及其他材料购自 Invitrogen (Carlsbad, CA)。

2.2 方法

2.2.1 SBP 的前处理方法

以下为不同前处理方法的 SBP 母液的制备：

SBP 水提液的制备：取不同批次 SBP，研磨成粉，以 1:8 (W : V) 加入蒸馏水，37 °C 超声 30 分钟，收集滤液，剩余药粉以 1:6 (W : V) 加入蒸馏水，37 °C 超声 30 分钟，收集滤液，合并两次滤液并冷冻干燥，制成 100 mg · mL⁻¹ 水提液；SBP 醇提液的制备：取不同批次 SBP，研磨成粉，以 1:8 (W : V) 加入 95% 乙醇，37 °C 超声 30 分钟，收集滤液，剩余药粉以 1:6 (W : V) 加入 95% 乙醇，37 °C 超声 30 分钟，收集滤液，合并两次滤液，旋蒸并冷冻干燥，加入 DMSO 制成 100 mg · mL⁻¹ 醇提液；以 DMSO 前处理 SBP：称取 1 g 各批次 SBP，溶于 2 mL DMSO，超声 30 分钟，制成 500 mg · mL⁻¹ 药液 (SBP-DMSO)；以人工胃液前处理 SBP：在 50 mL 人工胃液 (Simulated gastric fluid without enzyme, Fluka) 中加入 0.16 g 胃蛋白酶 (Pepsin)，并调节至 pH=1.2，待胃蛋白酶充分溶解后，分别将三个批次 SBP 各称取 1 g，溶于 10 mL 的人工胃液中，充分涡旋混匀，超声 30 分钟，最

终得到浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 SBP 药液 (SBP-SGF)。

2.2.2 细胞培养及给药方式

PC12 细胞 (CRL-1721) 购自 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)。PC12 细胞置于 DMEM 培养液 (含 6% 胎牛血清和马血清、 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素及 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 链霉素), 在 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、7.5% CO_2 及饱和湿度条件下的细胞培养箱中培养。细胞给药时, PC12 细胞置于低血清 DMEM 培养液 (含 1% 胎牛血清和马血清、 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素及 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 链霉素) 中 3 小时, 再置于含有各药液的低血清 DMEM 培养液中 48 小时。

RAW264.7 细胞 (TIB-71) 购自 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)。细胞置于 DMEM 培养基 (含 10% 胎牛血清、 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素和 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 链霉素) 中, 在 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 及饱和湿度条件下的细胞培养箱中培养, 隔天传代。细胞给药时, 先用含不同前处理的 SBP 的完全培养基孵育 5 小时, 后加入脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS, $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 诱导炎症反应, 继续培养 12 小时后收集细胞。

本研究中 DMSO 和 SGF 处理细胞时的体积比均控制在 0.1% 以内。

2.2.3 MTT 法测细胞毒性

利用 MTT 法进行细胞活力测定以确定每种药液的安全给药浓度范围, 确保在该安全浓度范围内所有药液均不诱导细胞增殖或死亡。将 PC12 细胞接种到 96 孔板, 将 SBP 按照一定的浓度梯度处理细胞, 48 小时后加入 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 MTT, 培养箱中孵育 3 小时, 吸走含 MTT 的培养基, 加入 DMSO, 震荡 15 分钟后于 570 nm 中测量其吸光度值。

2.2.4 PC12 细胞轴突生长的形态学观察

PC12 细胞以 $3 \times 10^4/\text{mL}$ 接种于 6 孔板中, 以培养基为空白对照, NGF ($50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为阳性对照; 以含有或不含低浓度 NGF ($1.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的每种药液处理 PC12 细胞 48 小时, 每 24 小时供应新鲜培养基和药液。光镜下各组随机选择 10 个视野, 利用 SPOT 软件显微镜测微尺测量各组分化细胞的细胞轴突长度。若一个或多个神经轴突长于细胞直径, 则该细胞被归为分化细胞, 根据其神经轴突长度分为不同组, 即 $< 15 \mu\text{m}$ 组、 $15\text{--}30 \mu\text{m}$ 组及 $> 30 \mu\text{m}$ 组。

2.2.5 β -淀粉样蛋白 42 ($A\beta_{1-42}$) 聚集和神经毒性测定

将终浓度为 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 $A\beta_{1-42}$ 与各药液溶于水中, 以 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素为阳性对照, 在 37°C 下孵育 4 天。将 $10 \mu\text{L}$ 样品与 $190 \mu\text{L}$ 硫磺素 T (ThT) 溶液 ($5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 混合, 通过 EnVision™ Multilabel Reader 测量荧光强度, 从而测定 $A\beta_{1-42}$ 聚集程度。在 $A\beta$ 诱导的细胞毒性实验中, PC12 细胞接种于 96 孔板中, 以各药液处理细胞 24 小时, 以 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素处理细胞 3 小时为阳性对照, 加入 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 聚集的 $A\beta_{1-42}$ (已在 37°C 孵育 4 天) 处理细胞 24 小时, 以 MTT 法测定细胞存活率。

2.2.6 总 RNA 提取与反转录

将经过给药处理的 RAW264.7 细胞进行总 RNA 提取及反转录: 接种于 12 孔板的细胞, 每孔加入 $300 \mu\text{L}$ 的 RNazol RT Reagent (Molecular Research Center, Cincinnati, OH, USA), 并在 4°C 下震荡 30 分钟后以 $13000 \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速离心 15 分钟, 取上清, 75% 的乙醇洗三遍后, 将 RNA 溶于无核酸酶水中, 并测定其浓度 (Nanodrop 2000)。取 $3 \mu\text{g}$ 总 RNA, 根据要求 (Invitrogen) 进行反转录: 在 $20 \mu\text{L}$ 体系中, 先加入 $3 \mu\text{g}$ 总 RNA, $1 \mu\text{L}$ oligo-dT ($500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), $1 \mu\text{L}$ dNTP ($10 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 用水补齐至 $12 \mu\text{L}$ 后在 65°C 下孵育 5 分钟; 继续加入 $2 \mu\text{L}$ dithiothreitol (DTT, $0.1 \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $1 \mu\text{L}$ 的 RNaseOUT ($40 \text{U} \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 和 $4 \mu\text{L}$ $5 \times$ First Strand Buffer, 在 37°C 下孵育 5 分钟; 最后加入 $1 \mu\text{L}$ Moloney Murine Leukemia Virus (MMLV), 充分混匀后在 37°C 下孵育 50 分钟, 后转入 70°C 下孵育 15 分钟。

2.2.7 实时荧光定量 PCR

取等量的上述反转产物, 使用 SYBR Green Mix 进行实时荧光定量 PCR。本实验中通过 Roche 480 multiplex quantitative PCR 仪测定 TNF- α 和 IL-6 的相对表达量, 并以 GAPDH 作为内参基因。引物序列分别为: TNF- α : 上游引物为 $5' - \text{AGT GAC AAG CCT GTA GCC} - 3'$, 下游引物为 $5' - \text{AGG TTG ACT TTC TCC TGG} - 3'$; IL-6: 上游引物 $5' - \text{GAG AGT AGT GAG GAA CAA GCC AGA GC} - 3'$, 下游引物 $5' - \text{CTA CAT TTG CCG AAG AGC CCT CAG G} - 3'$; GAPDH: 上游引

物 5' -AAC GGA TTT GGC CGT ATT GG-3' , 下游引物 5' -CTT CCC GTT CAG CTC TGG G-3' 。扩增条件为: 95 °C 预变性 3 分钟; 95 °C 变性 10 秒, 60 °C 退火 20 秒, 72 °C 延伸 30 秒, 45 个循环。 $\Delta\Delta Ct$ 法分析基因的相对表达量。

2.2.8 统计学处理

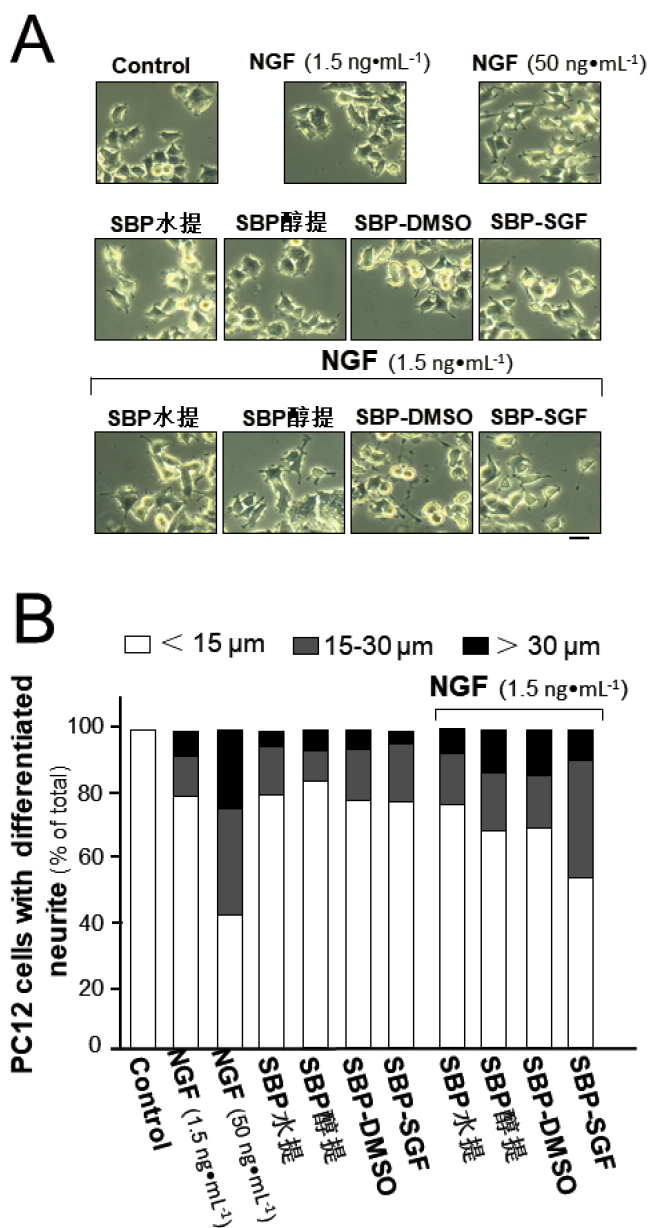
数据以平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 GraphPad Prism 统计分析软件进行单因素方差分析或 t 检验, 其中 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$ 。

3 结果

3.1 不同前处理的 SBP 药液对 PC12 细胞分化的影响

通过 MTT 实验我们得到了四种不同前处理 SBP 的最佳给药终浓度, 分别为 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (水提液)、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (醇提液)、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (SBP-DMSO) 和 $25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (SBP-SGF)。具体方式为: SBP 水提液母液 ($100 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 以 1:200 的体积比加入到细胞培养基中, 得到细胞给药终浓度为 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; SBP 醇提液母液 ($100 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 以 1:1000 的体积比加入到细胞培养基中, 得到细胞给药终浓度为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; SBP-DMSO 母液 ($500 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 先用 DMSO 稀释至 $100 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 再以 1:1000 的体积比加入到细胞培养基中, 得到细胞给药终浓度为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; SBP-SGF 母液 ($100 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 先稀释至 $25 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 再以 1:1000 的体积比加入到细胞培养基中, 得到细胞给药终浓度为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

用 NGF ($50 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 处理的 PC12 细胞会停止分裂并进行终末分化, 此模型被广泛地用于研究神经元分化过程。通过观察形态学变化, 与对照组相比, $50 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 NGF 可显著诱导 PC12 细胞分化, 即促进细胞轴突生长; 低浓度的 NGF ($1.5 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 则无法诱导 PC12 细胞轴突生长; 不同前处理的 SBP 单独处理, 也可不同程度地诱导 PC12 细胞轴突生长 (图 1-A)。而比较图 1-A 中各种药液单独处理组和各药液与 NGF 共同处理组可以发现, 不同前处理的 SBP 可协同 $1.5 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ NGF 显著地促进 PC12 细胞轴突生长。此结果在对神经轴突长度的统计结果中也得到了证明 (图 1-B)。



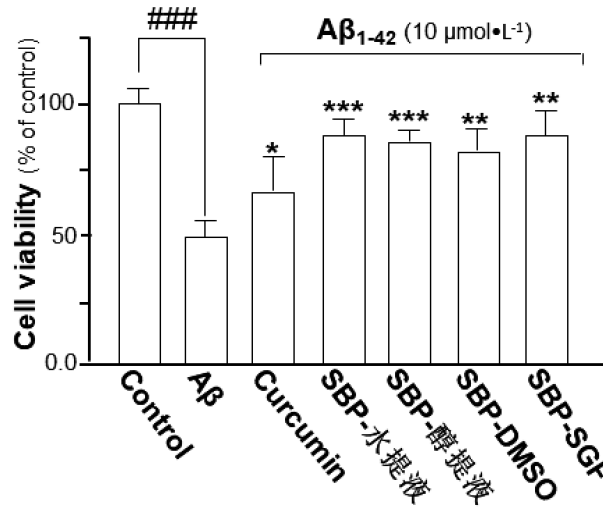
注：图 A 比例尺为 100 μm。

图 1 不同前处理的 SBP 协同 NGF 对 PC12 细胞轴突生长的影响

Figure 1 Effects of different SBP extracts with NGF treatment on neurite growth of PC12

3.2 不同前处理 SBP 对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞毒性的抑制作用

通过 MTT 法测定细胞存活率的实验结果发现，不同前处理的 SBP 药液均可在一定程度上逆转由聚集的 $A\beta_{1-42}$ 对 PC12 细胞所产生的毒性作用，PC12 细胞存活率显著升高（图 2），其中 Curcumin 作为阳性对照。



注：与对照组相比，### $p < 0.001$ ；与模型组相比，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ 。

图 2 不同前处理的 SBP 药液对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞毒性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

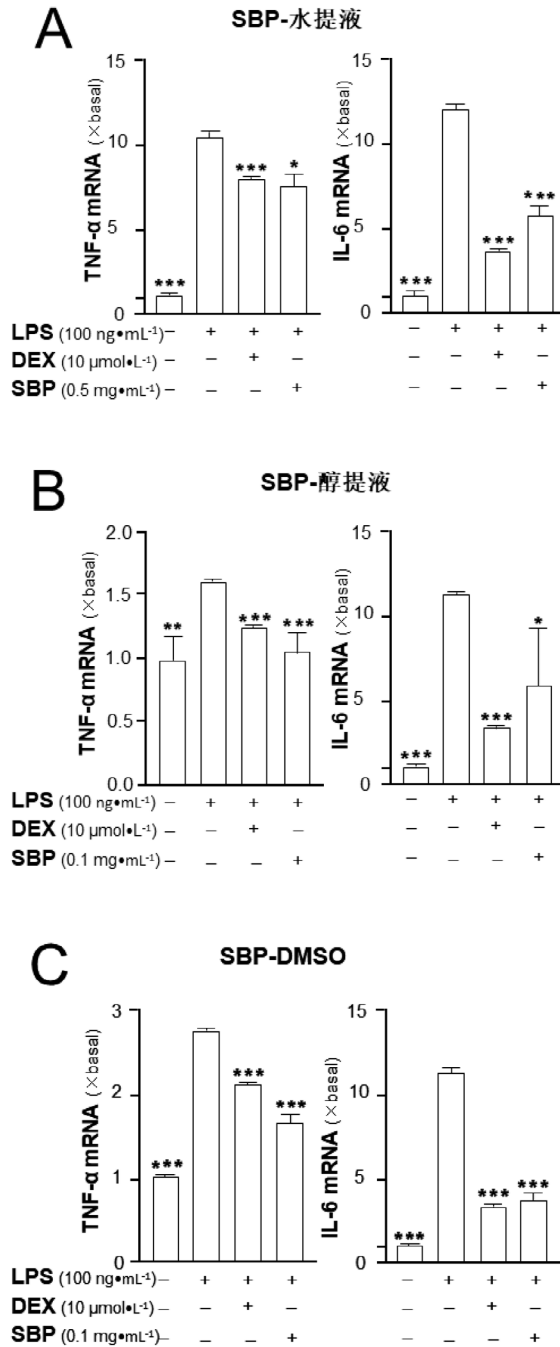
Figure 2 Effects of different SBP extracts on the cytotoxicity induced by $A\beta_{1-42}$ aggregation ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

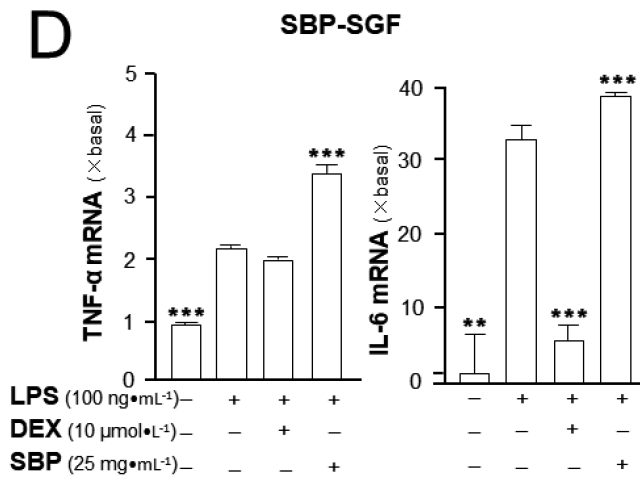
3.3 不同前处理的 SBP 药液的抗炎作用

为了探索 SBP 的抗炎作用，我们应用 RAW264.7 细胞建立炎症模型：以不同前处理的 SPB 药液预处理细胞 5 小时，并设置溶剂对照（DMSO 及 SGF 均控制在体积比 0.1% 以下）及阳性对照组（Dexamethason，地塞米松，以下简称 DEX），后加入 LPS ($100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 诱导炎症，继续培养 12 小时后收集细胞。通过相对定量 PCR 的方法对炎症因子（TNF- α ，IL-6）mRNA 水平的变化进行了检测。如图 3 所示，经 LPS 诱导后的 RAW264.7 细胞的炎症因子表达水平均显著高于溶剂对照组，表明炎症模型构建成功。

本实验结果表明，除了经 SGF 前处理的 SBP 之外（图 3-D），其他前处

理的 SBP 药液均具有显著的抗炎作用，具体表现为炎症因子 TNF- α 及 IL-6 的 mRNA 表达水平与 LPS 模型组相比显著下降（图 3A-C）。





注：与模型组相比，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ 。

图3 不同前处理 SBP 在 RAW263.7 细胞中的抗炎作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Figure 3 Effects of different SBP extracts on LPS-induced inflammation in RAW264.7 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

4 讨论

麝香保心丸在治疗冠心病心绞痛方面的应用已十分广泛 [6] [7]。本研究发现，在神经保护及抗炎方面，麝香保心丸同样具有良好潜能。具体表现为，对神经细胞轴突生长具有促进作用，且能部分逆转 A β 聚集引起的神经细胞毒性，能够显著下调炎症因子 TNF- α 和 IL-6 表达水平。同时，为了更好地研究 SBP 对老年痴呆等神经损伤的作用，本研究还关注了不同前处理方法对 SBP 的神经保护及抗炎作用的影响，试图寻找一种最为合理且效果显著的前处理方法，以更好地进行分子细胞水平的研究。

麝香保心丸主要成分包括人参、冰片、麝香、牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥。虽然目前对于麝香保心丸在老年痴呆症的影响方面的研究有限，但其各组成成分在神经退行性疾病中的作用已有报道。人参作为一种天然药物已被研究证明具有良好的神经保护作用，尤其是在神经退行性疾病方面，通过维持体内平衡，抗炎，抗氧化，抗凋亡和免疫激活等方式发挥其在神经退行性疾病中的疗效 [8]。

已有研究表明, 服用人参后的阿尔兹海默病人表现出了明显提高的认知水平, 具体表现在对认知测试 ADAS 和 MMSE 分数的提高, 但是在停止服用人参后, 改善的 ADAS 和 MMSE 分数又恢复到了对照组水平 [9]。另有研究表明, 麝香能够改善长期压力引起的小鼠记忆损伤及神经退行性病变 [10]。除此之外, 麝香、冰片能够迅速透过血脑屏障而直接作用于中枢神经系统, 具有增强脑组织耐缺氧的能力及抗脑水肿等作用, 能够减轻对神经细胞的损伤, 表现出对脑的保护作用 [11] [12] [13]。刘亚敏等人在对 58 例缺血性中风的临床观察表明, 早期使用芳香开窍法, 可改善患者意识障碍 [14]。从中我们得到启发, 麝香保心丸对老年痴呆症等神经退行性疾病应具有疗效。一般认为, 神经退行性疾病是神经元不断丧失结构和功能的过程, 伴随着一系列细胞和分子水平的变化。而本研究中我们得出了麝香保心丸对神经轴突生长的促进作用, 这为之后更深入地研究分子机制提供了理论依据。

神经炎症反应因子被发现于一系列的神经损伤疾病中而得到广泛关注。研究表明, 由胶质细胞产生的一些细胞因子, 如白介素 -6 (IL-6) 等可抑制神经发生, 这些细胞因子可引发神经炎症, 大多数神经系统疾病又与神经炎症有关, 暗示了这些疾病的共同发病机制可能是神经炎症引起的神经发生抑制 [15]。因此对于麝香保心丸的神经保护作用还应从炎症方面进行佐证。同样, 在本研究中我们惊喜地发现麝香保心丸具有较好的抗炎效果。虽然本研究应用的炎症模型细胞为 RAW264.7 细胞系, 其并非神经细胞, 但从一定程度上亦可为我们接下来的研究提供理论依据。

本研究采用了几种不同的前处理方式进行 SBP 的神经保护及抗炎效果的研究。为了能够尽可能多地保留 SBP 的药效成分, 我们应用万能溶剂 DMSO 对药物进行溶解, 得到 SBP-DMSO 药液, 此药液也表现出良好的神经保护与抗炎作用。为了更好地模拟人体接触吸收 SBP 的过程, 应用人工胃液 SGF 溶解 SBP 以模拟机体对药物的消化作用, 但是结果表明 SGF 处理后的 SBP 并未表现出抗炎作用; SBP 的水提液与醇提液则分别集中关注了药物中水溶性成分和醇溶性成分在研究中的作用效果, 结果表明这两种成分单独作用时均表现出良好的神经保护及抗炎作用。应用不同的前处理方式, 本研究试图尽可能全面地反映 SBP 在神经

保护及抗炎方面的影响,并得到了较为客观的结果。

本研究结果提示:麝香保心丸具有神经保护及抗炎潜能,是一个值得期待的抗神经退行性疾病的中药。但是由于神经退行性疾病病因复杂,潜伏期较长,麝香保心丸作为一味多成分中成药,仍需进行更加深入的病理及临床研究观察。本研究还得出,不同前处理的麝香保心丸表现出不同疗效,这可能与溶剂的极性等因素相关,这为将来麝香保心丸治疗神经退行性疾病在分子细胞水平的研究提供了参考。

参考文献

- [1] Young A B. Four decades of neurodegenerative disease research: how far we have come [J]. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2009, 29 (41): 12722-12728.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3767-09.2009>
- [2] Glenner G G, Wong C W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120 (3): 885-90.
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
- [3] Bartus R T, Johnson J R, Eugene M. Clinical tests of neurotrophic factors for human neurodegenerative diseases, part 1: where have we been and what have we learned? [J]. *Neurobiology of disease*, 2017, 97: 156-168.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.027>
- [4] Schain M, Kreisl W C. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders—a review [J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2017, 17 (3): 25.
<https://doi.org/10.1007/s11910-017-0733-2>
- [5] 陈文超, 钟森, 王家宁, 等. 麝香保心丸对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织 Bcl-2、Caspase-3 表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2008 (10): 1421-1446.
- [6] 彭建华. 麝香保心丸联合单硝酸异山梨酯治疗心绞痛 32 例 [J]. *长江大*

- 学学报 (自科版) , 2018 , 15 (24) : 19-20.
- [7] 沈琴. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛患者的效果研究 [J] . 中西医结合心血管病电子杂志, 2018 , 6 (35) : 165-166.
- [8] Cho I H. Effects of Panax ginseng in neurodegenerative diseases [J] . Journal of Ginseng Research, 2012 , 36 (4) : 342.
<https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.342>
- [9] Lee S T , Chu K , Sim J Y , et al. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease [J] . Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2008 , 22 (3) : 222-226. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31816c92e6>
- [10] Galal A E W M , Ali S S , Ayuob N N. The role of musk in relieving the neurodegenerative changes induced after exposure to chronic stress [J] . American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias, 2018 , 33 (4) : 221-231. <https://doi.org/10.1177/1533317518755993>
- [11] 朱秀媛, 高益民, 李世芬. 人工麝香的研制 [J] . 中成药, 1996 (7) : 38-41. [https://doi.org/10.1016/S0262-1762\(99\)80763-9](https://doi.org/10.1016/S0262-1762(99)80763-9)
- [12] 王斌, 曹慧, 沈甜, 等. 麝香、冰片对大鼠脑缺血再灌注急性期和恢复早期炎性损伤的保护作用及机制研究 [J] . 中药材, 2015 , 38 (10) : 2139-2143.
- [13] 刘亚敏, 张赐安, 徐秋英, 等. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响 [J] . 中药新药与临床药理, 2002 (4) : 231-233.
- [14] 刘亚敏, 沈强, 徐秋英. 麝香保心丸合中医辨证治疗急性缺血性中风的临床疗效分析 [J] . 中成药, 2006 (1) : 52-55.
- [15] Prokop S , Miller K R , Heppner F L. Microglia actions in Alzheimer's disease [J] . Acta Neuropathologica, 2013 , 126 (4) : 461-477.
<https://doi.org/10.1007/s00401-013-1182-x>