

[24] 王森霞,胡治平,周文胜,等.腔隙性脑梗塞与胰岛素抵抗关系的探讨[J].心血管康复医学杂志,2007,16(1):46-48.

[25] 方邦江,周爽,陈宝瑾,等.复元醒脑汤对糖尿病并发急性脑梗塞胰岛素抵抗的干预作用[J].上海中医药杂志,2009,43(5):14-15.

[26] 黄雪元,方邦江,陈宝瑾,等.复元醒脑汤对急性脑梗死患者胰岛素抵抗的干预作用[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(7):400-402.

[27] 王志红.复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗塞疗效观察[J].陕西中医,2015,39(4):470-471.

[28] 方邦江,周爽,沈俊逸,等.复元醒脑汤对糖尿病脑梗塞大鼠胰岛素抵抗干预作用的实验研究[J].成都医学院学报,2012,7(3):374-377.

[29] GAVRILESCU T, KASE C S. Clinical stroke syndromes: clinical-anatomical correlations[J]. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 1995, 7(3): 218-239.

[30] PATEL M, COSHALL C, RUDD A G, et al. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery [J]. *Clinical Rehabilitation*, 2003, 17(2): 158-166.

[31] 张俊清,孟智宏,樊小农.大鼠神经行为缺损评分与脑梗死率相关性研究分析[J].辽宁中医杂志,2012,39(11):2140-2142.

[32] 陈振翼,方邦江,闫昭,等.复元醒脑汤对急性脑梗死患者血栓弹力图与凝血功能相关性的影响[J].辽宁中医药大学学报,2017(12):71-74.

[33] 黄金阳,王宏,方邦江.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠血-脑屏障干预作用的实验研究[J].江苏中医药,2013,45(8):68-70.

[34] 巩法桃,周广喜.脑出血后不同时期脑水肿的形成机制与治疗对策[J].国际脑血管病杂志,2006,14(10):767-770.

[35] 赵平,沈俊逸,魏俊平,等.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织梗死体积的影响[J].上海中医药大学学报,2013,27(5):66-69.

[36] 朱凤俊,贾东佩,张群英.阿托伐他汀钙对脑梗死的治疗作用及对hs-CRP,IL-6,TNF- α 炎症因子的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(20):81-84.

[37] 林久座,缪克强,张海霞,等.急性脑梗死早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平的变化及其意义[J].浙江大学学报(医学版),2010,39(4):415-418.

[38] 王立平,刘翠梅,张红.复元醒脑汤联合西药治疗腔隙性脑梗死疗效及对 IL-6, TNF- α 和 NO 的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(29):3207-3209.

[39] 方邦江,周爽,沈俊逸,等.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织血流量及含水量影响的实验研究[J].老年医学与保健,2013,18(6):381-385.

[40] 陈淼,王宏,方邦江.复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗死的机制研究[J].中国急救医学,2013,33(7):654-657.

[41] SONG S H, KIM J H, LEE J H, et al. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke [J]. *BMC neurology*, 2017, 17(1): 20.

[42] KOCH H J, HORN M, BOGDahn U, et al. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2005, 14(2): 75-79.

[43] 陈振翼,方邦江,刘月.复元醒脑汤对急性脑梗死(风痰瘀阻证)患者凝血功能影响的临床研究[J].中国中医急症,2017,26(8):1317-1319.

(收稿日期:2018-09-28)

(本文编辑 王丽)

益智仁改善认知障碍的研究进展

郭曼萍,赵俊男,施伟丽,徐凤芹,丛伟红



摘要:随着人口老龄化的到来,认知障碍已成为社会问题。益智仁作为药食同源的天然植物,是我国四大南药之一,具有神经保护、抗衰老、抗肿瘤、抗氧化、抗感染、抗过敏、降糖等功效,尤其有较好的认知改善作用。现总结近年来国内外对益智仁的相关研究,从益智仁的提取物及活性成分入手,分别阐述其改善认知的作用机制,为进一步系统研究提供参考和借鉴。

关键词:认知障碍;益智仁;活性成分;作用机制;综述

中图分类号:R741 R277.7 **文献标识码:**A **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.18.015

益智仁,又名益智子、摘苧子,是1998年卫生部公布的药食同源的天然植物,为我国四大南药之一。《中国药典》历版均收载益智为姜科植物益智的干燥成熟

果实。其性温、味辛,归脾、肾经,具有暖肾固精缩尿,温脾止泻摄唾的功能^[1]。益智始载于《得配本草》^[2],以益智子之名载于《南方草木状》^[3]:“益智子,如笔毫,长七八分,二月花,色如莲,着实,五六月熟。味辛,杂五味中,芬芳,亦可盐曝。出交趾,合浦。”《本草拾遗》^[3]引《广志》云:“叶似裹荷,长丈余。其根上有小枝,高八九尺,无叶萼。子丛生,大如枣。中瓣黑,皮白,核小者名益智,含之摄涎秽,出交趾。”近年来国内外研究表明,益智仁水提取物、醇提取物、醚提取物、氯仿提取物、原儿茶酸、白杨素、益智酮B、胡萝卜素棕榈酸酯、9-羟基-表圆柚醇、5-羟甲基糠醛均具有改善认知

基金项目 深圳市医疗卫生“三名工程”——陈可冀院士中西医结合老年医学团队

作者单位 中国中医科学院西苑医院(北京 100091)

通讯作者 徐凤芹, E-mail: 18800021979@163.com; 丛伟红, E-mail: congcao@188.com

引用信息 郭曼萍,赵俊男,施伟丽,等.益智仁改善认知障碍的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2778-2783.

功能的作用。有关化学式见图 1。

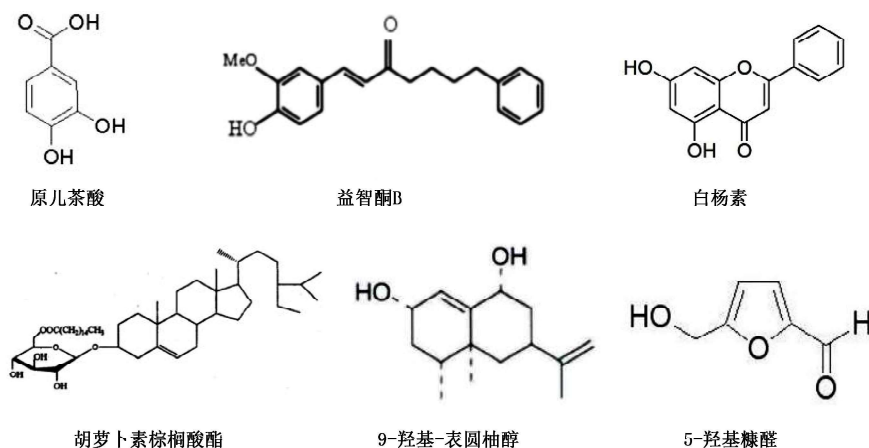


图 1 益智仁发挥改善认知作用的活性成分的化学式

认知是指人们获得知识或应用知识的过程,或信息加工的过程,这是人的最基本的心理过程。认知包括很多方面:如定向力、记忆、语言、计算和理解判断、视空间、执行能力等。认知障碍是指认知功能中的一项或多项明显受损。认知障碍常见于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、混合性痴呆及全身性疾病(脑肿瘤、脑外伤、感染、中毒和代谢障碍等)引起的痴呆疾病。认知障碍病人的日常行为能力严重受损,不仅给病人家庭带来了经济和情感上的冲击,同时也给社会造成了沉重的财政负担。引起认知障碍的发病机制很复杂,且尚无权威解释,目前的研究主要涉及衰老、多种遗传基因、 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)代谢失调、神经递质改变、氧化应激、自由基损伤、脑出血、胆固醇代谢异常、胰岛素抵抗等学说。其中最广为接受的机制是脑内胆碱酯酶活性增加和乙酰胆碱合成下降所致认知障碍。现代植物化学研究已经从益智仁中分离了如倍半萜类、二芳基庚烷、黄酮、类固醇、酚酸、核碱基和核苷等成分^[4]。从益智仁中分离出的粗提取物和植物化学成分显示出广谱的体外和体内药理活性,如神经保护、抗衰老、抗肿瘤、抗氧化、抗感染、抗过敏、降糖作用^[5-9]。近年来,改善认知是益智仁的主要研究领域^[7],但对益智仁发挥改善认知作用的机制尚不清楚。本研究汇总近 10 年来益智仁的提取物及化学成分在改善认知方面的研究进展,为深入研究益智仁的益智健脑功效的有效成分及作用机制提供参考。

1 益智仁提取物

1.1 益智仁水提取物(alpinae oxyphyllae fructus extracts, AOF) 马娜等^[10]通过海马注射 A β 诱导小鼠学习记忆障碍模型,发现 AOF 可显著提高模型小鼠

水迷宫成绩,同时减少皮层和海马组织内的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达,表明 AOF 可通过抑制炎症细胞因子的产生来改善 A β 所致的空间学习记忆能力下降。此外, AOF 能够显著提高东莨菪碱诱导的记忆障碍大鼠在 Y 迷宫中的学习记忆能力,显著降低大鼠海马的乙酰胆碱酯酶(acetylcholin esterase, AChE)活力,减少乙酰胆碱分解,并显著提高海马脑蛋白含量,表明 AOF 对东莨菪碱所致记忆获得障碍具有显著的改善作用^[11]。后续研究发现, AOF 能够显著改善 D-半乳糖诱导的脑老化小鼠在水迷宫的学习记忆能力,并显著提高海马的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力,降低丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量^[12],证明益智仁水提取物可通过抗氧化作用显著改善脑老化小鼠的学习记忆能力。

1.2 益智仁醇提取物 李裕倩等^[13]通过东莨菪碱诱导记忆障碍大鼠模型,发现益智仁乙醇提取物能够显著改善模型大鼠在 Morris 水迷宫中的学习记忆能力,证明益智仁乙醇提取物具有改善痴呆大鼠记忆障碍的作用。通过 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞(pheochromocytoma cells 12, PC12)多巴胺能神经元变性,发现益智仁乙醇提取物可以剂量依赖性方式显著增加细胞活力,减弱细胞凋亡,抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,下调 IL-1 β 、TNF- α 、诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的基因表达,证明益智仁乙醇提取物对 6-OHDA 诱导的神经元损伤的保护作用涉及抗感染和抗氧化作用。此外,PI3K-AKT 途径可能是其神经保护机制的一部分^[14]。另有研究

发现益智仁正丁醇提取物能显著提高 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 小鼠在 Y 迷宫测试、主动回避测试和 Morris 水迷宫测试中的学习记忆能力,通过抑制 β -分泌酶活性和降低 $A\beta_{1-42}$ 水平来减轻小鼠额叶皮层和海马的神经元损伤和细胞凋亡,为益智仁治疗 AD 的临床应用提供了实验依据^[15]。

1.3 益智仁醚提取物 中枢胆碱能神经功能失调是老年性痴呆的重要发病机制,乙酰胆碱为促进学习记忆的递质,防治老年性痴呆和益智药物均将对胆碱能神经功能的影响视为重要的药理指标^[16]。金虹^[17]采用小鼠肝制备酶试液,对益智仁乙醚提取液做抑酶实验,发现其具有较强的抑制 AChE 活性的作用,并显示出多种抑酶活性成分。研究发现,益智仁石油醚提取物能明显改善脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 AD 大鼠在 Y-迷宫、Morris 水迷宫测试中的学习记忆能力,并显著抑制 LPS 处理后的大鼠海马和皮质中的离子钙接头蛋白抗原(ion calcium junction protein antigen, IBA-1)、IL-1 β 、 $A\beta_{1-42}$ 和磷酸化微管相关蛋白(phosphorylated microtubule-related proteins, p-tau)水平,证明益智仁石油醚提取物可减弱 LPS 诱导的学习和记忆障碍,这可能与其对神经炎症、 $A\beta$ 沉积和 p-tau 的抑制作用有关^[18]。

1.4 益智仁氯仿提取物 益智仁氯仿提取物长期治疗能提高 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠在行为学测试中的认知能力,提高谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GSH-px)活性,降低 MDA、 $A\beta$ 含量及 AChE 活性,逆转小胶质细胞的活化、神经元嗜酸性的退化以及皮层和海马的核凝聚,表明益智仁氯仿提取物通过减轻氧化应激和调节小胶质细胞的激活和神经元嗜酸性的变性以增强胆碱能系统功能来改善学习和记忆缺陷^[19]。

2 益智仁活性成分

2.1 原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA) PCA 是一种天然酚酸类化合物,并且是益智仁的活性成分。早期的研究已经证明,PCA 具有抗血小板凝集、降低心肌耗氧量、抑菌、镇痛等多方面药理活性,是一种重要的天然活性物质^[20]。近年来研究发现,PCA 具有良好的神经保护作用。用冈田软海绵酸(okadaic acid, OA)诱导 PC12 细胞凋亡建立 AD 模型细胞,发现 PCA 可显著降低细胞中的 p-tau,减少细胞形态的损伤,说明益智仁中 PCA 对 OA 诱导的 AD 细胞模型有一定的保护作用^[21]。通过鱼藤酮诱导 PC12 细胞凋亡建立神经损伤模型,发现 PCA 能够显著提高 PC12 细胞内的 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、GSH-Px

含量,降低活性氧(reactive oxygen, ROS)的水平,下调半胱天冬酶-3(Cystein-dependent aspartate-specific programmed-3, caspase-3)的活性,从而达到减少或抑制细胞凋亡的目的^[22]。研究发现,PCA 能够显著增加 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体诱导 PC12 细胞的细胞活力,并提高与自噬相关标记蛋白 Beclin1 的表达水平,表明 PCA 可明显降低 $A\beta_{1-42}$ 对 PC12 的细胞毒性,其作用机制可能与增加自噬水平有关^[23]。应用 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体诱导 SD 胎鼠海马神经元制备细胞损伤模型,发现 PCA 可以明显改善模型细胞存活率、降低凋亡率,且呈现浓度依赖性,并显著性上调细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)蛋白表达,表明 PCA 可拮抗 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体所诱导的海马神经元损伤,具有神经保护作用^[24]。薛小燕等^[25]通过体外培养稳定转染人类阿尔茨海默病 β 淀粉样蛋白前体(amyloid β protein precursor, APP)基因及突变型早老素 1(presenilin1, PS1)基因的 CHO 细胞系 M146L,使之高效产生 $A\beta_{42}$,建立 $A\beta_{42}$ 过度表达的细胞模型,发现 PCA 对 M146L 细胞 APP mRNA 表达有抑制作用,并呈剂量依赖性。Guan 等^[26]通过实验发现 PCA 以剂量和时间依赖性方式增加神经干细胞(neural stem cell, NSCs)的细胞活力并刺激细胞增殖,显著降低了 NSCs 的细胞凋亡水平、ROS 水平及 Caspase-3 活性,表明 PCA 可通过抑制 Caspase 级联抑制 NSCs 的凋亡,说明 PCA 可能是神经干细胞的潜在生长诱导剂和细胞凋亡抑制剂。后续研究发现,PCA 可以在体外促进神经元分化与胎牛血清(fetal calf serum, FBS)相结合,并诱导神经元成熟并有效促进神经突生长^[27]。另一方面,PCA 促进了从培养的神经干细胞和祖细胞(neural stem cell/progenitor cell, NS/PCs)分化的表型的存活,这与在分化条件下细胞活力的百分比增加和细胞凋亡的百分比降低有关。这些结果表明 PCA 可以作为未来研究设计干细胞策略以促进脑恢复和神经退行性疾病修复的参考。

2.2 白杨素 白杨素是益智仁中的黄酮类化合物^[28],具有减轻炎症反应^[29],抗氧化和调节细胞凋亡^[30-31]等作用。研究表明,白杨素可以抑制 iNOS、前列环素 E、环氧化酶-2 等关键的促炎酶^[32-33]。在慢性大鼠脑缺氧模型中,白杨素通过发挥抗氧化应激、抗凋亡的作用,改善认知功能,缓解脑损伤^[34]。通过线栓法建立永久性大脑中动脉阻塞(permanent middle cerebral artery occlusion, pMCAO)所致的脑缺血大鼠模型,发现白杨素能明显改善大鼠脑缺血后 24 h 神经功能评分,显著缩小梗死体积,减轻脑水肿,提示白杨素对局

灶性脑梗死具有神经保护作用,其保护作用可能与上调 p-ERK 的表达,同时降低 NF- κ B 和 p-P38 的表达有关^[35]。吴金华^[36]采用线栓法建立 SD 大鼠急性大脑中动脉梗阻 (middle cerebral artery occlusion, MACO) 模型,同时通过双侧颈总动脉结扎法建立 SD 大鼠慢性大脑低灌注模型,发现白杨素能显著提高急性慢性脑缺血大鼠的神经功能学评分,降低梗死体积,升高 SOD、CAT、GSH-px 活力,上调 Nrf 及其下游蛋白 HO-1、NQO1、GCLM 和凋亡相关蛋白 Bcl-2,提示白杨素通过上调 Nrf2,激活 Nrf2-ARE 通路,减轻急性慢性脑缺血对大鼠的损伤,保护神经功能。

2.3 益智酮 B 益智酮 B 是一种二芳庚烷类化合物,为益智仁中具有确定的抗氧化活性的有效成分^[37]。在神经元中错误折叠和聚集的蛋白质的渐进积累是 AD 的机制之一^[38]。ROS 的过量产生目前被认为在该过程中起关键作用^[39]。脂褐素来自氧化蛋白和脂质之间的交联,是衰老的组织学指标^[40]。Bayati 等^[41]通过 H₂O₂ 诱导 SK-N-MC 细胞损伤,发现益智酮 B 及其衍生物显著降低了细胞凋亡程度和 ROS 水平,同时增加细胞中 SOD 和 CAT 的活性,下调 MDA 活性,减少脂褐素的形成,表明益智酮 B 衍生可以通过抑制自由基来减少脂褐素形成和延缓细胞衰老。

2.4 其他 胡萝卜素棕榈酸酯 (daucosterol palmitate, DSP) 是一种从益智仁中分离得到的具有抗谷氨酸兴奋毒性作用的植物类固醇。研究发现, DSP 能有效改善 A β 诱导的 AD 大鼠的学习记忆障碍,显著抑制海马 ROS 产生,有效预防 A β 诱导的海马神经元损伤,并显著提高海马突触素表达水平,表明 DSP 可能成为

AD 发展的潜在候选药物,作为治疗 AD 认知功能下降的药物^[42]。9-羟基-表圆柚醇 (9-hydroxy epinootkatol, 9OHEN) 是一种从益智仁中分离得到的倍半萜类化合物。赵睿^[43]通过药效物质筛选,发现益智仁中的圆柚酮具有一定的诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化的能力,初步确认了益智的神经保护、促进神经再生的药效物质基础。研究发现,9OHEN 可通过抑制谷氨酸诱导的凋亡神经元的 Caspase-3 活化,抑制其 ROS、NO 产生,并下调神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 的表达来保护皮质神经元,表明 9OHEN 可能在治疗谷氨酸介导的神经疾病方面具有治疗潜力^[44]。5-羟甲基糠醛 (5-hydroxy methyl furfural, 5-HMF) 是益智仁中分离出的呋喃类化合物,具有防治神经退行性疾病、改善认知损害和抗心肌缺血的作用^[45]。以脑室内 (intracerebroventricular, ICV) 注射 A β ₁₋₄₂ 诱导的小鼠 AD 模型,发现 5-HMF 可通过运动活性, Y-迷宫测试和 Morris 水迷宫测试显著改善学习和记忆障碍,并明显抑制 β -分泌酶活性,降低 A β ₁₋₄₂ 和 MDA 含量,增加 SOD 和 GSH-px 等抗氧化酶活性。海马切片结果显示,5-HMF 用药组的神经元被整合并规则排列,表明 5-HMF 可以减轻神经元损伤的程度,说明 5-HMF 可能作为治疗 AD 的潜在治疗剂^[46]。

3 内在机制

益智仁改善认知障碍的内在机制可能在于保护神经、抗氧化应激、抗感染、抗细胞凋亡、清除自由基、抑制 AChE, 详见表 1。

表 1 益智仁发挥改善认知作用的有关提取物及活性成分的作用机制

物质	分类	作用机制
益智仁提取物	水提取物	TNF- α \downarrow , IL-1 β \downarrow , IL-6 \downarrow , AChE \downarrow , SOD \uparrow , MDA \downarrow
	醇提取物	NO \downarrow , IL-1 β \downarrow , TNF- α \downarrow , iNOS \downarrow , β -分泌酶 \downarrow , A β ₁₋₄₂ \downarrow
	醚提取物	AChE \downarrow , IBA-1, IL-1 β \downarrow , A β ₁₋₄₂ \downarrow , p-tau \downarrow
	氯仿提取物	GSH-px \uparrow , MDA \downarrow , A β \downarrow , AChE \downarrow
益智仁活性成分	原儿茶酸	p-tau \downarrow , SOD \uparrow , CAT \uparrow , GSH-Px \uparrow , ROS \downarrow , Caspase -3 \downarrow , Beclin1 \uparrow , ERK \uparrow , NSCs 细胞凋亡 \downarrow , ROS \downarrow , Caspase-3 \downarrow , NS/PCs 分化表型存活率 \uparrow
	白杨素	p-ERK \uparrow , NF- κ B \downarrow , p-P38 \downarrow , SOD \uparrow , CAT \uparrow , GSH-px \uparrow , Nrf \uparrow , HO-1 \uparrow , NQO1 \uparrow , GCLM \uparrow , Bcl-2 \uparrow
	益智酮 B	细胞凋亡 \downarrow , ROS \downarrow , SOD \uparrow , CAT \uparrow , MDA \downarrow , 脂褐素 \downarrow
	胡萝卜素棕榈酸酯	ROS \downarrow , 突触素 \uparrow
	9-羟基-表圆柚酮	Caspase-3 \downarrow , ROS \downarrow , NO \downarrow , nNOS \downarrow
	5-羟甲基糠醛	β -分泌酶 \downarrow , A β ₁₋₄₂ \downarrow , MDA \downarrow , SOD \uparrow , GSH-px \uparrow

4 小 结

益智仁是我国广泛应用于临床的中药材,是四大南药之一,药食两用,具备良好的开发前景。随着研究的深入,有望开发出新的益智药。今后应当加强益智仁的理论基础研究,特别是化学成分的研究,结合现代药理研究方法寻找活性物质,不仅能为益智的临床应用提供科学依据,而且能进一步扩大应用范围。

参考文献:

[1] 曾云儿.中国药典一部[M].北京:中国医药科技出版社,2010:273-274.

[2] 黄泰康.常用中药成分与药理手册[M].北京:中国医药科技出版社,1994:333.

[3] 国家中医药管理局.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,2005:603.

[4] ZHANG Q,ZHENG Y,HU X, et al .Ethnopharmacological uses, phytochemistry, biological activities, and therapeutic applications of *Alpinia oxyphylla* Miq.: a review[J]. *J Ethnopharmacol*,2018,224:5.

[5] KOO B S,LEE W C,CHANG Y C, et al .Protective effects of *alpinia oxyphylla* fructus (*Alpinia oxyphylla* MIQ) water-extracts on neurons from ischemic damage and neuronal cell toxicity[J]. *Phytotherapy Research*,2004,18(2):142-148.

[6] SHI G F,AN L J,JIANG B, et al .*Alpinia* protocathechuic acid protects against oxidative damage in vitro and reduces oxidative stress in vivo[J]. *Neuroscience Letters*,2006,403(3):206-210.

[7] AN L J,GUAN S,SHI G F, et al .Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Food and Chemical Toxicology*,2006,44(3):436-443.

[8] SHUI G,BAO Y M,BO J, et al .Protective effect of protocathechuic acid from *Alpinia oxyphylla* on hydrogen peroxide-induced oxidative PC12 cell death[J]. *European Journal of Pharmacology*,2006,538(1-3):73-79.

[9] YU X,AN L,WANG Y, et al .Neuroprotective effect of *Alpinia oxyphylla* Miq. fruits against glutamate-induced apoptosis in cortical neurons[J]. *Toxicology Letters*,2003,144(2):205-212.

[10] 马娜,朱东海.益智仁提取物对β淀粉样肽致小鼠学习记忆障碍的改善作用及机制分析[J].*中国医药导刊*,2009,11(7):1175-1176.

[11] 稽志红,于新宇,张晓利,等.益智仁水提取物对东莨菪碱所致记忆获得障碍大鼠的干预效应[J].*中国临床康复*,2005(28):120-122.

[12] 稽志红,于新宇,王辉,等.益智仁水提取物对D-半乳糖诱导脑老化小鼠学习记忆的影响[J].*东北师大学报(自然科学版)*,2007(2):138-140.

[13] 李裕倩,王英锋.益智仁乙醇提取物对东莨菪碱致小鼠学习记忆的影响[J].*首都师范大学学报(自然科学版)*,2015,36(1):54-56.

[14] ZHANG Z J,CHEANG L C,WANG M W, et al .Ethanol extract of fructus *Alpinia oxyphylla* protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC 1 2 cells in vitro and dopaminergic neurons in zebrafish[J]. *Cell Mol Neurobiol*,2012,32(1):27-40.

[15] SHI S H,ZHAO X,LIU A J, et al .Protective effect of n-butanol extract from *Alpinia oxyphylla* on learning and memory impairments[J]. *Physiol Behav*,2015,139:13-20.

[16] 程鹏,李泰明.乙酰胆碱酯酶抑制剂在阿尔兹海默症治疗中的研

究进展[J].*科学技术创新*,2018(9):50-51.

[17] 金虹.治疗老年痴呆中药对乙酰胆碱酯酶的体外抑制作用研究[J].*时珍国医国药*,2006(12):2410-2411.

[18] WANG Y,WANG M,FAN K, et al .Protective effects of *Alpinia Oxyphyllae* Fructus extracts on lipopolysaccharide-induced animal model of Alzheimer's disease[J]. *J Ethnopharmacol*,2018,217:98-106.

[19] SHI S H,ZHAO X,LIU B, et al .The effects of sesquiterpenes-rich extract of *Alpinia oxyphylla* Miq. on amyloid-β-induced cognitive impairment and neuronal abnormalities in the cortex and hippocampus of mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2014(2014):451802.

[20] Motherwell M S,Zuo L.The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease[J]. *Gene*,2013,532(1):18-23.

[21] 林文新,黄丽平,邓敏贞,等.益智仁和砂仁有效成分对岗田酸诱导阿尔兹海默病细胞模型的作用研究[J].*中医学报*,2018,33(1):106-110.

[22] 刘叶明,郑甜甜,徐美娟,等.益智仁中的原儿茶酸对鱼藤酮损伤PC12细胞的保护作用[J].*辽宁大学学报(自然科学版)*,2016,43(1):61-67.

[23] 张佩玲.原儿茶酸抑制Aβ诱导的PC12细胞的毒性作用及机制研究[D].广州:广州中医药大学,2016.

[24] 李智勇,罗汉,张海英.原儿茶酸对Aβ(1-42)寡聚体诱导AD海马神经元的保护作用[J].*海南医学*,2015,26(14):2029-2031.

[25] 薛小燕,章正,周晓雯,等.原儿茶酸对M146L细胞APP mRNA表达的抑制作用[J].*中药材*,2012,35(11):1813-1816.

[26] GUAN S,GE D,LIU T Q, et al .Protocatechuic acid promotes cell proliferation and reduces basal apoptosis in cultured neural stem cells[J]. *Toxicol In Vitro*,2009,23(2):201-208.

[27] GUAN S,ZHANG X L,GE D, et al .Protocatechuic acid promotes the neuronal differentiation and facilitates survival of phenotypes differentiated from cultured neural stem and progenitor cells[J]. *Eur J Pharmacol*,2011,670(2/3):471-478.

[28] 王京,王杨,杨杰,等.白杨素的结构修饰及其衍生物的生物活性研究进展[J].*化学试剂*,2018,40(3):225-230.

[29] HA S K,MOON E,KIM S Y.Chrysin suppresses LPS-stimulated proinflammatory responses by blocking NF-κB and JNK activations in microglia cells[J].*Neurosci Lett*,2010,485(3):143-147.

[30] HUANG C S,LII C K,LIN A H, et al .Protection by chrysin, apigenin, and luteolin against oxidative stress is mediated by the Nrf2-dependent up-regulation of heme oxygenase 1 and glutamate cysteine ligase in rat primary hepatocytes[J]. *Arch Toxicol*,2013(87):167-178.

[31] SHAO J J,ZHANG A P,QIN W, et al .AMP-activated protein kinase (AMPK) activation is involved in chrysin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured A549 lung cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,423(3):448-453.

[32] HARASSTANI O A,MOIN S,THAM C L, et al .Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells[J]. *Inflamm Res*,2010,59:711-721

[33] CHO H,YUN C W,PARK W K, et al .Modulation of the activity of

- pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives[J]. *Pharmacol Res*, 2004, 49(1):37-43.
- [34] HE X L, WANG Y H, BI M G, *et al*. Chrysin improves cognitive deficits and brain damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 680(1-3):41-48.
- [35] 赵煦萌. 白杨素对实验性脑梗死大鼠脑保护作用及其机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [36] 吴金华. 白杨素及羟乙基白杨素对急性慢性脑缺血大鼠的保护作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [37] YAMAZAKI R, HATANNO H, AIYAMA R, *et al*. Diaryl-heptanoids suppress expression of leukocyte adhesion molecules on human vascular endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 404(3):375-385.
- [38] BALCOMBE N R, SINCLAIR A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15(6):835-849.
- [39] BAYATI S, YAZDANPARASTI R, MAJID S S, *et al*. Protective effects of 1, 3-diaryl-2-propen-1-one derivatives against H₂O₂-induced damage in SK-N-MC cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2011, 31(6):545-553.
- [40] JUNG T, BADER N, GRUNE T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007(1119): 97-111.
- [41] BAYATI S, YAZDANPARAST R. Antioxidant and free radical scavenging potential of yakuchinone B derivatives in reduction of lipofuscin formation using H₂O₂-treated neuroblastoma cells[J]. *Iran Biomed J*, 2011, 15(4):134-142.
- [42] JI Z H, XU Z Q, ZHAO H, *et al*. Neuroprotective effect and mechanism of daucosterol palmitate in ameliorating learning and memory impairment in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Steroids*, 2017(119):31-35.
- [43] 赵骞. 益智仁健脑的神经保护作用药效物质筛选[D]. 成都: 西南交通大学, 2017.
- [44] ZHAO H, JI Z H, LIU C, *et al*. Neuroprotective mechanisms of 9-hydroxy epinootkatol against glutamate-induced neuronal apoptosis in primary neuron culture[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(4):808-814.
- [45] 陈萍, 王培培, 焦泽滔, 等. 益智仁的化学成分及药理活性研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(4):617-623.
- [46] LIU A, ZHAO X, LI H, *et al*. 5-Hydroxymethylfurfural, an antioxidant agent from *Alpinia oxyphylla* Miq. improves cognitive impairment in A β_{1-42} mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2):719-725.

(收稿日期: 2018-07-12)

(本文编辑 王丽)

心力衰竭易损期再入院率和死亡评估新进展

石珂, 贾永平



摘要: 综述心力衰竭易损期的影响因素, 及心力衰竭易损期病人再入院率和死亡评估新进展, 为提高心力衰竭易损期评估效能提供参考依据。

关键词: 心力衰竭; 易损期; 再入院; 死亡; 综述

中图分类号: R541.6 R256.2 **文献标识码:** A **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.18.016

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 和慢性心力衰竭急性发作是临床工作中常见的危急重症之一, 以心脏急性病变引起新发的心力衰竭或者急剧加重的心力衰竭, 其突出临床表现是内脏和外周充血, 由此引起一系列充血的症状和体征, 主要有呼吸困难、端坐呼吸和外周水肿等^[1], 并因此就诊, 因其血流动力学变化快, 可以在很短的时间里出现失代偿表现, 成为急性失代偿性心力衰竭 (acute decompensated heart failure, ADHF)。临床以病死率高、预后差、再入院率高为特点。医学工作者为应对急性心力衰竭再入院

率和高死亡率进行了大量研究, 尽管近些年来在心力衰竭的治疗上取得了重大进展, 但心力衰竭病人再入院率和死亡率依旧居高不下^[2]。急性心力衰竭和慢性心力衰竭急性发作病人在入院起的几个月 (通常认为 3 个月) 尤其脆弱, 因此, 临床医生面对此类病人相比较长期死亡率更关注短期死亡率^[3]。有研究显示, 急性心力衰竭住院病死率为 3%, 6 个月再住院率约为 50%, 5 年病死率高达 60%^[2]。国外有研究证实因急性心力衰竭就诊的病人在 12 周内死亡率为 12% ~ 15%, 有 24% ~ 30% 的病人在出院后 60 ~ 90 d 再次入院^[4]。有研究显示, 在出院后 30 d 内, 44.3% 的病人出院时仍有充血症状的事件组病人以心力衰竭再入院或全因死亡为复合终点^[5]。国际多中心前瞻性 EVEREST 研究 4 133 例急性心力衰竭病人, 平均随访近 10 个月, 急性心力衰竭病人 60 d 死亡率为 27%, 再

作者单位 山西医科大学第一医院 (太原 030001), E-mail: 442717136@qq.com

引用信息 石珂, 贾永平. 心力衰竭易损期再入院率和死亡评估新进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2783-2786.