

# 生物活性多糖的神经保护及对 阿尔茨海默病的防治作用研究进展

刘瑞雪, 常平, 姜招峰\*

北京联合大学功能食品科学技术研究院 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)是一种中枢神经系统的退行性疾病,其发病机制复杂,目前临床尚未有能彻底治愈的有效药物。近年来研究发现,多糖具有广泛的生物活性,其中,多糖展现出的神经保护作用对AD的防治也显示出了一定积极的作用。本文综述了目前正在研究的不同来源的多糖类活性物质的神经保护作用机制及其在AD防治中的研究基础和应用,为筛选对AD防治有积极意义的活性物质提供有效信息。

**关键词:** 多糖;生物活性物质;神经保护作用;阿尔茨海默病

中图分类号: Q189; Q71

文献标识码: A

## Research Progress of Bioactive Polysaccharides in Neuroprotection and in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

LIU Rui-xue, CHANG Ping, JIANG Zhao-feng\*

*Beijing Key laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Research Institute of  
Science and Technology of Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China*

**Abstract:** Alzheimer's disease(AD) is a progressive neurodegenerative disease. The pathological process of AD is complex and still unclear. Currently, almost no effective drugs for AD are available. In recent years, more and more biologically active polysaccharides were discovered, which indicates that the polysaccharides will play some roles in different clinical therapy, even in AD treatment. Here we review the research progress of bioactive polysaccharides in neuroprotection and in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

**Key words:** polysaccharides; bioactive substances; neuroprotection; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆症中最常见的一种类型,是一种以渐进性记忆力和智能减退为特征的弥漫性中枢神经系统退行性疾病,主要临床特征是患者出现智力、记忆力、感觉定向的不可逆的退化<sup>[1]</sup>。据2010年失智症报告数据显示,全球约有3560万AD患者,且以每20年增加1倍的速度增加,至2030年将达6500万人,多发于发展中国家。到21世纪中叶,据估计AD患者将接近2000万<sup>[2]</sup>。有关统计表明,各国65岁以上人口比例从7%上升到14%需要的时间是:法国85年,美国66年,英国45年,而中国只需25年<sup>[3]</sup>。因此,伴随着20世纪中叶开始的全球老龄人口快速增加

及AD发病率的增高,AD发病机制及临床防治的研究必然成为全球关注的热点。

多糖是自然界中含量最丰富的大分子生物聚合物,广泛分布于植物、动物和微生物中。在生物体中,多糖执行着能量储存、结构支持、防御和抗原性等多方面的基本生物功能。近年来研究发现,多糖还具有除此之外更广泛的生物活性,因此已成为天然药物研究的一个热点。例如多糖可参与机体各种生理代谢,具有调节机体免疫、抑制肿瘤、延缓衰老、调血糖血脂、抗辐射、抗菌、抗病毒等生物活性,其独特的活性在保障人体健康的应用中具有很大潜力<sup>[4]</sup>。不仅如此,越来越多的研究证据显示,多糖对AD的防治也具有一定的积极作用,因此本文综述了目前多糖类活性物质的神经保护作用,以及在AD的基础性研究中的应用,希望能为AD的防治提供一定的参考。

收稿日期: 2014-07-21 接受日期: 2014-11-06

基金项目: 国家自然科学基金(31071512);北京市教委科技发展项目(KM201311417013)

\* 通讯作者 Tel: 86-10-62004534; E-mail: zhaofeng@buu.edu.cn

# 1 AD 的病理学特征及相关发病机制研究

## 1.1 AD 的病理学特征

AD 的病理特征很多,其中  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) 在神经细胞外聚集沉淀形成老年斑(senile plaque, SP),以及 tau 蛋白过度磷酸化造成微管损伤和神经纤维缠结(NFT)是 AD 的两个重要病理特征。SP 主要见于 AD 患者脑内的海马、杏仁核、颞叶、前额叶等部位,NFTs 位于神经元细胞内部,由双股螺旋纤维(PHF)构成<sup>[5]</sup>。AD 患者的海马角锥体细胞与同龄正常人相比下降近 51%,突触丢失,因而严重影响神经元之间的信号传递,在大脑皮质部分出现斑块及神经元中发生颗粒空泡变性<sup>[6]</sup>。而在分子水平上,AD 患者的乙酰胆碱转移酶含量比正常人下降近 80%,神经递质乙酰胆碱显著减少,金属硫蛋白失调,金属离子动态平衡紊乱等,这些诱因产生的氧化应激是神经细胞毒性和 AD 形成的关键。其他特征还包括沟回增宽、脑萎缩、神经元大量丢失和胶质增生、新皮质的神经元密度下降、颞叶的神经元严重丢失和炎症等。

## 1.2 AD 的主要发病机制

AD 病因及分子机制十分复杂<sup>[7]</sup>,至今尚不很明确。病因学说有十多种,如 A $\beta$  级联假说、自由基学说、神经细胞凋亡学说、Tau 蛋白异常磷酸化学说、钙离子稳态失调学说、炎症反应学说、基因学说、铝中毒学说、胆碱能学说、兴奋性神经递质学说、雌激素缺陷等<sup>[8]</sup>。而其中 A $\beta$  级联假说、自由基学说、Tau 蛋白异常磷酸化学说占主要地位。

A $\beta$  级联假说认为 A $\beta$  在启动 AD 的病原级联反应方面处于中心地位。A $\beta$  在大脑内的清除速率小于其产生速率而导致其在大脑内的沉积能引起 AD 相关病理变化。A $\beta$  异常聚集在导致老年斑形成、突触减少、神经功能失调、神经元死亡以及有临床症状的痴呆中起到关键作用。自由基学说认为,AD 患者脑组织中氧自由基(包括超氧阴离子自由基、过氧化氢、脂质过氧化物、自由基)水平升高,这些氧自由基能够损伤细胞膜、细胞器,诱导神经元发生凋亡,同时还能够增加 A $\beta$  的毒性和聚集。Tau 蛋白异常磷酸化学说认为,AD 脑中 Tau 蛋白发生过度磷酸化,聚集形成缠结,破坏组成神经细胞骨架结构的微管系统,各种营养运输几乎中断,严重影响神经细胞的正常功能。总之,AD 的发生不是一个单一

因素导致的结果,而是一个多因素相互作用的复杂过程,其确切的发病机制还有待进一步的研究和探索。

## 2 多糖的神经保护作用及其在 AD 中的应用

### 2.1 微生物多糖

#### 2.1.1 灵芝多糖

灵芝多糖(*Ganoderma lucidum* polysaccharide, GLP)是灵芝的主要有效成分之一。近年来的研究证明,GLP 的作用研究主要集中在抗肿瘤、抗衰老、活血化瘀、提高机体免疫力<sup>[9]</sup>等方面,其在对 AD 的作用研究总结如下。

GLP 通过提高抗氧化酶的活性以及减少与细胞凋亡相关的基因、蛋白酶及相应的炎症因子的表达等途径,起到了改善神经元退行性变化的作用。已有研究表明,自由基介导的氧化应激参与了 AD 患者脑中老年斑和神经纤维缠结等病理结构的形成<sup>[10]</sup>。同时 AD 又通过其他多种途径产生过氧化物和自由基,加剧过氧化损伤对神经细胞的伤害,从而形成恶性循环<sup>[11,12]</sup>。宴涛等<sup>[13]</sup>在实验中发现,GLP 可抑制脂质过氧化产物——丙二醛(MDA)的增多,同时能增高超氧化物歧化酶(SOD)的活力,从而减少氧自由基对神经细胞的损伤,加速细胞内自由基的清除。

在神经细胞凋亡的过程中,半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)家族扮演着重要的角色,它们引发的级联反应是细胞凋亡信号转导过程的中心环节,而 caspase-3 在 caspases 级联反应的下行最关键的凋亡程序中起最后的枢纽作用。研究表明 caspases 不仅在皮层和海马区神经元的凋亡过程中起效应器的作用,而且还直接刺激神经元细胞表达 AD 相关的蛋白质:即淀粉样前体蛋白、早衰素和 Tau 蛋白<sup>[14]</sup>。张跃平等<sup>[15]</sup>的研究表明,GLP 可通过降低海马组织内死亡配体(Fa1S)和 caspase-3 的表达量来改善海马 CA1 区神经元的退行性变化,从而对 AD 大鼠学习记忆能力有增强和提高作用。

其他方面,汪宝华等<sup>[16]</sup>的研究显示,GLP 能明显抑制 AD 大鼠海马组织的炎症反应。大量的生化、电生理等研究表明,突触是学习记忆功能与脑内神经信息传递的关键结构,突触丧失是与 AD 认知功能下降关系最密切的神经生物学因素<sup>[17]</sup>。袁电杰等<sup>[18]</sup>的研究表明,GLP 能使 AD 大鼠海马 CA1,

CA3 突触数量及突触素表达增加而增强大鼠学习记忆能力。

### 2.1.2 香菇多糖

香菇多糖 (*lentinan*, LNT) 是从香菇的子实体中提取的一组多糖成分, 已证实其具有清除自由基的作用<sup>[19]</sup>。近年来有关 LNT 改善中枢神经系统功能的研究报道增多。逮爱梅等研究了 LNT 对谷氨酸<sup>[20]</sup>和  $H_2O_2$ <sup>[21]</sup> 损伤神经细胞的保护作用, 发现其可显著提高 SOD 的活性, 降低神经细胞的损伤率。动物实验表明<sup>[22]</sup>, LNT 可显著改善 D-半乳糖致学习记忆障碍小鼠的学习记忆能力, 其机制可能与其抗氧化作用有关。

### 2.1.3 姬松茸多糖

姬松茸 (*Agaricus blazei* Murill) 又名巴西菇, 是一种珍贵的食药菌。姬松茸多糖是从姬松茸子实体中提取的有效活性成分, 具有螺旋状的三维立体结构, 是一种  $\beta$ -型葡聚糖。黄清松等<sup>[23]</sup> 模拟大脑缺血再灌注损伤建立了大鼠海马神经细胞缺氧-缺糖再给氧的细胞损伤模型, 研究了姬松茸多糖对受损神经细胞的影响, 发现姬松茸多糖可明显降低细胞的凋亡率和细胞乳酸脱氢酶的释放率, 对海马神经细胞有明显的保护作用。行为学水平的动物实验发现, 姬松茸粗多糖可增强脑老龄小鼠的学习记忆能力<sup>[24,25]</sup>。

## 2.2 植物多糖

### 2.2.1 高等植物多糖

#### 2.2.1.1 肉苁蓉多糖

肉苁蓉为列当科植物——肉苁蓉 (*Cistanche deserticola*) 的干燥带鳞叶的肉质茎。研究表明肉苁蓉的化学成分包括苯乙醇苷类、环烯醚萜类、木脂素类、多糖、生物碱等, 其中多糖是肉苁蓉的主要活性成分<sup>[26]</sup>。现代药理学研究表明, 肉苁蓉具有调节免疫、保肝、抗辐射、神经保护等作用<sup>[27]</sup>。尹刚等<sup>[28,29]</sup> 的实验显示, 肉苁蓉多糖能明显升高 AD 大鼠脑组织 SOD 活性, 降低脑内 MDA 含量, 从而使脑内的氧自由基减少, 增强抗凋亡因子 Bcl-2 的表达及抑制 caspase-3 的表达, 提示肉苁蓉多糖提高 AD 大鼠的学习记忆能力, 可能是通过减少氧自由基的损伤, 加速体内自由基的清除以及抑制海马神经元的凋亡来实现的。

#### 2.2.1.2 山茱萸多糖

山茱萸为山茱萸科植物——山茱萸 (*Comus oitlenalis* Siebet Zucc) 的干燥成熟果肉, 现代药效研究表

明: 山茱萸及其活性成分在降血糖、抗休克、强心、调节免疫、抗炎等方面均有作用。山茱萸多糖是山茱萸生物学活性物质的重要成分, 现已明确的山茱萸多糖成分主要有 PFCC、PFCA III、SZYP-2、Co-4 等<sup>[30]</sup>。

糖原合酶激酶-3 (GSK-3) 在 AD 病变中扮演重要角色, 研究表明<sup>[31]</sup> GSK-3 是导致 tau 蛋白过度磷酸化的主要磷酸酶, 过度磷酸化的 tau 蛋白是构成 NFTs 中双螺旋纤维的主要成分并与神经元的死亡有关。GSK-3 活性同时受到磷酸化 GSK-3 含量的调节。对于 GSK-3 的活性调节, 一直都是研究 AD 发病机制和药物靶向治疗等方面的重点。苏亚楠等<sup>[32]</sup> 的研究表明, 山茱萸多糖能抑制 AD 大鼠脑内 GSK-3 活性表达, 并能增加 GSK-3 磷酸化的含量, 从而减轻 tau 蛋白磷酸化程度, 减缓 AD 大鼠的病理改变, 在防治 AD 上有积极的意义。姚海涛等<sup>[33]</sup> 的研究发现, 山茱萸多糖可通过抑制 p-tau (Ser422)、p-tau (Ser396) 的生成参与调解 AD 大鼠海马 tau 蛋白磷酸化过程, 进而改善 AD 大鼠的病理发病过程。

#### 2.2.1.3 海风藤多糖

海风藤 (*Kadsura Pepper Stem*), 别名满坑香, 为双子叶胡椒科植物细叶青藤的藤茎。肖飞等<sup>[34]</sup> 采用不同浓度的海风藤多糖处理高表达  $A\beta_{42}$  的 M146L 细胞, 发现 0.625 ~ 1.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的海风藤多糖能明显抑制 M146L 细胞产生  $A\beta_{42}$ 。

#### 2.2.2 藻类多糖

我国海洋资源丰富, 而海藻多糖是来源于海洋, 存量丰富的生物活性物质之一, 目前已从红藻、褐藻、蓝藻中提取出具有广谱治疗作用的多糖。这些活性多糖具有多种生物活性包括抗氧化, 免疫调节, 抗炎, 抗菌, 抗肿瘤等<sup>[35,36]</sup>。正是这些特性为它们成为 AD 防治药物提供了基础。

##### 2.2.2.1 硫酸多糖

Ratih 等<sup>[37]</sup> 研究结果显示, 硫酸多糖可以减少由  $A\beta_{42}$  诱导的神经元细胞的死亡, 在抑制 caspases-3 和 caspases-9 的激活同时还能抑制蛋白激酶 C (PKC) 的活性进而减少 Tau 蛋白磷酸化的程度。AD 患者脑部常出现 NO 大幅减少的情况, 这可能对记忆的贮存造成障碍并减少脑部血液流量, 使  $A\beta$  总量增加, 因此调控脑内 NO 含量对改善 AD 症状具有一定作用。Cui 等<sup>[38]</sup> 的实验表明, 硫酸多糖能够显著降低 LPS 导致的炎症 BV2 细胞产生的 NO, 这提示硫酸多糖对于 AD 的治疗可能具有一定的积

极作用。张甘霖等<sup>[39]</sup>的研究表明褐藻硫酸多糖能够抑制  $H_2O_2$  诱导的 PC12 细胞凋亡,并能降低异常升高的凋亡执行酶 caspase-3 的活性。

#### 2.2.2.2 羊栖菜多糖

羊栖菜是生活于海洋里的一种藻类,隶属于褐藻门、马尾藻科、马尾藻属。研究表明,羊栖菜具有抗氧化、清除自由基、调节免疫、降血糖、降血脂等功能,而其药理作用主要与其含的羊栖菜多糖(SFPS)有关。汤从容等<sup>[40]</sup>采用羊栖菜多糖饲喂 AD 模型大鼠,通过行为学实验及组织切片观察发现羊栖菜多糖能明显改善模型大鼠的学习记忆能力,还能调节海马组织 Bcl-2 和 Bax 的表达,显著提高 Bcl-2/Bax 值,抑制海马神经元的凋亡。

### 2.3 动物多糖

#### 2.3.1 壳寡糖

甲壳素(Chitin)是一种广泛存在于甲壳纲动物(如昆虫、虾蟹等)外壳的动物纤维素。壳聚糖(chitosan)是甲壳质的脱 N-乙酰基产物,也是唯一存在于自然界中的天然碱性多糖;壳聚糖进一步水解,得到 2-10 个单糖以糖苷键连接而成的壳寡糖(chitooligosaccharide)。与壳聚糖大分子相比,壳寡糖表现出更好的水溶性,吸湿保湿能力和抗菌能力,具有良好的生物相容性和多种生物学活性<sup>[41]</sup>。壳寡糖的神经保护作用是最接近的研究热点,多数研究首先从细胞水平证实了壳寡糖对于谷氨酸、 $A\beta$  肽和重金属离子等神经损伤的缓解作用。Zhou 等<sup>[42]</sup>研究发现,壳寡糖(分子质量 800D)可通过抑制 caspase-3 的活性及降低  $Ca^{2+}$  的浓度来缓解谷氨酸盐对海马神经元的神经毒性。Yang 等<sup>[43]</sup>的研究发现壳寡糖能够减轻  $A\beta$  的神经毒性,增强神经丝和钙黏着蛋白的表达,及促进神经元的分化和突触的生长。不同片段的  $A\beta$  和铜离子可能是造成 AD 发生发展的原因, Lee 等<sup>[44]</sup>的研究表明 90% 脱乙酰度、1-5KD 的壳寡糖对  $A\beta_{25-35}$  造成的神经损伤具有显著的抑制作用。

#### 2.3.2 海参多糖

刁红霞等<sup>[45]</sup>的研究表明,刺参多糖可有效改善谷氨酸损伤引起的 PC12 细胞形态改变,提高细胞存活率,减少乳酸脱氢酶渗漏,提高 SOD 含量,降低 MDA 值,证实了刺参多糖具有一定的神经保护作用。

机体的中枢神经系统是由神经元和胶质细胞组成的非常复杂的网络系统,其中胶质细胞对维持机

体神经系统的稳定具有重要作用,可直接影响神经损伤后神经元的修复和存活。李东文<sup>[46]</sup>的研究表明,刺参多糖中的 HS-4 与 FGF-2 能有效诱导星形胶质细胞的活化,强化细胞增殖与迁移作用。

## 3 展望

阿尔茨海默病的治疗是一个复杂的过程,目前针对阿尔茨海默病病理变化过程中机体生理生化指标乃至基因水平的变化规律正在开展大量的研究,但目前能够通过三期临床试验,应用于临床的药物尚屈指可数。多糖作为自然界一种重要的生命物质,具有多种生物活性,且毒副作用低,这有利于我们进一步开发新药,并不断扩展其在保健品、功能性食品中的应用,这也是多糖区别于其它药物的一大优势。如前所述,多糖在 AD 的防治中展现出了一定的积极功效,但具体的作用机制还有待进一步的研究。我国各种多糖资源丰富,具有巨大的开发潜力,今后可以对多糖的构效和活性机制的关系进一步研究,以显示多糖类活性物质在 AD 防治中广阔的应用前景。

### 参考文献

- Houmani N, *et al.* Stationary epoch-based entropy estimation for early diagnosis of Alzheimer's disease. *ICIP*, 2012; 1241-1244.
- Wang J(王晶). The epidemic situation and the prevention of Alzheimer's disease in China. *Asia-pacific Tradit Med*(亚太传统医药), 2011, 7:157-158.
- Chen T, *et al.* The analysis and forecast on population aging in China. *Chin J Manage Sci*, 2011, 19:711-716.
- Peng SH(彭述辉), Zeng Y(曾援). Research progress of functional polysaccharose. *J Anhui Agric Sci*(安徽农业科学), 2010, 38:10255-10258.
- Shen Y, *et al.* What does complement do in Alzheimer's disease old molecules with new insights. *Transl Neurodegener*, 2013, 2:21-31.
- Wen PY(温蒲圆), Zhou J(周军). Research progress in the treatment of Alzheimer's disease. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2013, 33:3524-3527.
- Hong T. Infectious Non-infectious Dementia Prion Alzheimer's disease. Beijing: Science Press, 2011. 235-462.
- Zhang J(张姣), *et al.* Research progress in functions of bioactive chitooligosaccharides in prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Food Sci*(食品科学), 2013, 34:316-320.

- 9 Zhu XL, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effect or cells in immunosuppressed mice. *J Ethno Pharmacol*, 2007, 111: 219-226.
- 10 McDaid DG, *et al.* Parenteral antioxidant treatment preserves temporal discrimination following intrahippocampal aggregated  $\beta$  (1-42) injections. *Behavial Pharmacol*, 2005, 16: 237-242.
- 11 Cao X, *et al.* Calcium-sensitive regulation of monoamine oxidase-A contributes to the production of peroxy radicals in hippocampal cultures; implications for Alzheimer disease-related pathology. *BMC Neurosci*, 2007, 8: 73-82.
- 12 Esposito G, *et al.* Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappa b involvement. *Neurosci Lett*, 2006, 399: 91-95.
- 13 Yan T(晏涛), *et al.* Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on learning and memory ability and oxygen stress of model rats with Alzheimer's Disease. *Shanxi Med J*(陕西医学杂志), 2011, 40: 387-425.
- 14 Raff MC, *et al.* Programmed cell death and the control of cell survival; lessons from the nervous system. *Science*, 1993, 262: 695-700.
- 15 Faubel S, Edelman CL. Caspases as drug targets in ischemic organ injury. *Curr Drug Targets: Immune, Endocr Metabol Disord*, 2005, 5: 269-287.
- 16 Wang BH(汪保华), Yuan H(袁华). Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on the expression of interleukin-6 in the hippocampus of the rats with the learning and memory dysfunction. *Stro Nerv Dis*(卒中与神经疾病), 2007, 14: 206-209.
- 17 Bouren JN, Harris KM. Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 47-67.
- 18 Yuan DJ(袁电杰), *et al.* Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on synapsis and hippocampal synaptophysin expression in Alzheimer's rats model. *Chin J Exp Trad Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2011, 17: 151-155.
- 19 Hou G, *et al.* Effects of lentinan on the inducible nitric oxide synthase and intracellular glutathione in mouse peritoneal macrophages. *Chin J Gerontol*, 2002, 22: 396-397.
- 20 Dai AM(逮爱梅), Yu TG(于天贵). Protective effect of lentinan on glutamate-induced oxidative damage in primary cultured rat cortical neurons. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2008, 2: 337-339.
- 21 Dai AM(逮爱梅), Yu TG(于天贵). Protective effect of lentinan on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage in primary cultured rat cortical neurons. *China JMAP*(中国现代应用药学杂志), 2008, 25: 393-396.
- 22 Dai AM(逮爱梅), *et al.* Antioxidant mechanisms of the improving effects of lentinan on learning and memory function in aging mice. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2011, 31: 613-615.
- 23 Huang QS(黄清松), *et al.* Effect of *Agaricus blazei* polysaccharide on apoptosis and mitochondrial membrane potential of neurocytes damaged by oxygen-glucose deprivation. *J Henan Agric Sci*(河南农业科学), 2014, 43: 135-138.
- 24 Huang QS(黄清松), *et al.* Effect of agaricus polysaccharide on improving learning and memory ability of brain aging mice and its mechanism. *J Jilin Univ*(吉林大学学报), 2014, 40: 70-73.
- 25 Li G(刘刚), *et al.* Effect of *Tricholoma matsutake* polysaccharides on D-galactose induced aging mice. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2012, 28: 1439-1442.
- 26 Wu XC, Shi Y. The research and clinical application of Herba Cistanches. *Gansu J Tradit Chin Med*, 2007, 20: 49-51.
- 27 Zhao XJ, *et al.* The advance in pharmacological research of Herba Cistanches. *Chin Pharm*, 2009, 18: 77-79.
- 28 Yin G(尹刚), *et al.* Effect of polysaccharides of *Cistanche deserticola* on learning and memory ability and oxygen stress of model rats with Alzheimer's disease. *Apopl Nerv Dis*(中风与神经疾病杂志), 2013, 30: 504-507.
- 29 Yin G(尹刚), *et al.* Effect of polysaccharides of *Cistanche deserticola* on learning and memory ability of model rats with Alzheimer's Disease and Bcl-2, caspase-3 expression of hippocampal neurons. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2013, 24: 1091-1092.
- 30 Zhang CR(张程荣), *et al.* Research progress on chemical constituents, pharmacological activities and processing history of *Fructus corni*. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2011, 29: 2002-2005.
- 31 Bhat RV, Budd SL. GSK 3 beta signaling; casting a wide net in Alzheimer's disease. *Neurosignals*, 2002, 11: 251-261.
- 32 Su YN(苏亚楠), *et al.* Effect of *Fructus corni* polysaccharides on GSK- $\beta$  and phosphorylation of GSK- $\beta$  in Alzheimer's disease rats model. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2013, 33: 2092-2094.
- 33 Yao HT(姚海涛), *et al.* Effect of *Fructus corni* polysaccharides on Tau protein in Alzheimer's disease rats model. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2013, 33: 2838-2841.
- 34 Xiao F(肖飞), *et al.* The inhibition of amyloid  $\beta$ -protein production in M146L cell by *Kadsura heteroclita* polysaccharides. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2009, 29: 2458-2460.
- 35 Seema P. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides

- from seaweeds: updating the recent findings. *Biotech*, 2012, 2;171-185.
- 36 Ananthi S, *et al.* *In vitro* antioxidant and *in vivo* anti-inflammatory potential of crude polysaccharide from *Turbinaria ornate* (Marine Brown Alga). *Food Chem Toxicol*, 2010, 48; 187-192.
- 37 Ratih P, Kim SK. Marine-derived bioactive materials for neuroprotection. *Food Sci Biotechnol*, 2013, 22; 1175-1186.
- 38 Cui YQ, *et al.* Inhibitory effect of fucoidan on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated primary microglia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37; 422-428.
- 39 Zhang GL (张甘霖), *et al.* Fucoidan regulation of hydrogen peroxide induced apoptosis of PC12 cells through the lysosomal cathepsin D. *Chin J Chin MaterMed* (中国中药杂志), 2011, 36; 1083-1086.
- 40 Tang CR (汤从容), *et al.* Effect of *Sargassum fusiforme* polysaccharide on the ethology and expressions of Bcl-2 and Bax in Brain Tissue for Alzheimer's disease rat model. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2012, 30; 1832-1834.
- 41 Yuan WP, *et al.* Antioxidant activity of chitooligosaccharides on pancreatic islet cells instreptozotocin-induced diabetes in rats. *World J Gastroenterol*, 2009, 25; 1339-1345.
- 42 Zhou SL, *et al.* Chitooligosaccharides protect cultured hippocampal neurons against glutamate-induced neurotoxicity. *Neurosci Lett*, 2008, 444; 270-274.
- 43 Yang Y, *et al.* Effect of chitooligosaccharide on neuronal differentiation of PC-12 cells. *Cell Biol Int*, 2009, 33; 352-356.
- 44 Lee S, Park J, Kim S, *et al.* Chitooligosaccharides suppress the level of protein expression and acetyl cholinesterase activity induced by axicity. *Neurosci Lett*, 2009, 19; 860-862.
- 45 Diao HX (刁红霞), *et al.* Protective effect of polysaccharides from sea cucumber on Glu-induced neurotoxicity in PC-12Cells. *Chin Med Mat* (中药材), 2009, 32; 398-400.
- 46 Li DW (李东文). On sea cucumber polysaccharide in the activation mechanism of astrocytes. *J Beihua Univ* (北华大学学报), 2013, 14; 418-422.
- 
- (上接第 2049 页)
- 4 Wang L (王丽), Zhang L (张丽), Kang WY (康文艺), *et al.* Studies on the antioxidant activity of Rutin scavenging DPPH by spectrophotometry and micro methods. *Chinese Tradit Pat Med* (中成药), 2009, 31; 1785-1787.
- 5 Duan LH (段丽红). Extraction of tectoridin from *Rhizoma belamcandae* and its physiological activity. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), MSc. 2006.
- 6 Li ZJ (李子建). Study on the utilization of the outgroeths from Banana. Fujian: Agriculture and Forestry University (福建农林大学), MSc. 2006.
- 7 Yuan X (袁晓), Yuan P (袁萍). Studies on the effects of oil and flavanolds from *Fructus broussonae*'s antionxidation and elimination of free radicals. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2005, 17; 23-26.
- 8 Zhai AH (翟爱华), Zhao MS (赵明生). Research on flavonoids of wheat germ antioxidizability in different oxidation system. *J Heilongjiang August First Land Reclamation U* (黑龙江八一农垦大学学报), 2004, 16; 80-81.
- 9 Fan X (范晓), Yan XJ (严小军), Fang GM (房国明), *et al.* Antioxidative properties of high molecular weight polyphenols from brown seaweed. *Acta Hydrobiol Sin* (水生生物学报), 1999, 23; 494-499.
- 10 Zhang YP (张燕平), Zhang H (张虹), Hong YP (洪泳平), *et al.* Study on scavenging capacity of free radical by *Sargassum Fusiforme Serchel in vitro*. *J Zhengzhou Ins Tech* (郑州工程学院学报), 2003, 24; 50-54.
- 11 Ding LJ (丁利军), Qiu YX (邱映雪). Extraction of flavonoids from *Dogwood* and studies of antioxidant effect *in vitro*. *Nutri Reci* (食疗苑), 2004, 31; 42-46.