

淫羊藿总黄酮抗衰老研究进展

张嘉丽¹, 丁 辉², 宋新波^{1,2*}¹天津中医药大学; ²天津中一制药有限公司, 天津 300193

摘要: 抗衰老和延年益寿是近年来国内外研究的热点领域, 淫羊藿被认为是一种天然抗衰老药物, 其主要活性成分总黄酮发挥着重要作用, 它可以通过抗氧化、抗炎、促进细胞增殖等多方面延缓衰老, 故本文对淫羊藿总黄酮抗衰老作用机制及相关信号传导通路进行综述, 以期对抗衰老药物的研究奠定基础。

关键词: 淫羊藿; 总黄酮; 抗衰老; 药理作用

中图分类号: R285

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.2.027

Research Progress on Anti-aging Effect of Total Flavonoids of Herba Epimedii

ZHANG Jia-li¹, DING Hui², SONG Xin-bo^{1,2*}¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; ²Tianjin Zhongyi Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 300193, China

Abstract: Delaying aging and prolonging life have been the hot topics worldwide in recent years. Epimedium is considered as a kind of natural anti-aging drug. The main active ingredient is called the total flavonoids, which plays an important role. It can help delay senility because of the anti-oxidant and anti-inflammatory effects and because it can promote cell proliferation. Therefore, this paper discusses the mechanism of the anti-aging effect of the total flavonoids of epimedium and its related signal transduction pathway, in order to lay foundation to the study of anti-aging drug.

Key words: epimedium; total flavonoids; anti-aging; pharmacological effects

中医认为衰老的病因主要有肾虚、脾虚、阴阳虚损^[1]; 现代研究表明, 癌症、心血管疾病、肺部疾病、动脉粥样硬化、前列腺肿大、骨质疏松症、胰岛素抵抗、阿尔茨海默病和帕金森疾病、年龄相关性黄斑变性等均是增龄性相关疾病^[2,3], 故深入研究衰老的机制和抗衰老药物已经成为近年来热点课题。2015版《中国药典》记载淫羊藿有补肾阳、强筋骨、去风湿之功效^[4], 《神农本草经》曰: “主阴痿绝伤, 茎中痛, 利小便, 益气力, 强志”, 《日华子本草》云: “一切冷风劳气, 筋骨挛急, 四肢不仁, 补腰膝”。黄酮是淫羊藿主要有效成分, 其药理作用备受关注。本文浅析了淫羊藿总黄酮(Total Flavonoids of *Epimedium*, TFE)抗衰老作用的机制, 为日后抗衰老药物研究开发提供参考。

1 淫羊藿总黄酮化学结构和药理作用

黄酮为淫羊藿主要活性物质, 如淫羊藿苷、淫羊藿素、脱水淫羊藿素、去甲淫羊藿素、朝藿定 A ~ C、

淫羊藿次苷 I - II 等^[5]。其中根据是否有异戊烯基取代可以将黄酮类成分分成 2 类, 最具特征性的是以淫羊藿苷为代表的 8-异戊烯基取代黄酮醇及糖苷, 黄酮类物质的药理作用已经成为研究热点。现代研究表明, TFE 有良好的免疫促进作用, 通过促进成骨细胞增长、抑制破骨细胞分化来治疗和预防骨质疏松症, 保护心肌缺血缺氧、降低耗氧, 改善血液流变性, 保护生殖系统, 同时具有抗炎、抗肿瘤、抗衰老等多种药理作用^[6], 临床上多用于治疗骨骼系统疾病、乳腺疾病、生殖系统疾病、呼吸道疾病、神经系统疾病等。淫羊藿黄酮类化合物的母核结构见图 1。

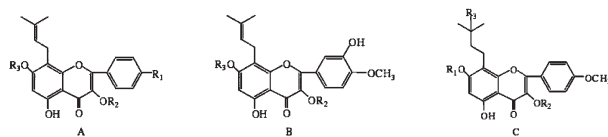


图 1 淫羊藿黄酮类化合物母核结构

Fig. 1 The parent nucleus structures of flavonoids in plants of *Epimedium* Linn.

2 淫羊藿总黄酮的抗衰老机制

黄酮类成分的抗衰老作用已被多次报道^[7-9], 它

可以预防神经系统氧化损伤,提高机体免疫功能,延缓皮肤组织中 HYP(羟脯氨酸)、SOD 含量降低,延缓骨钙、锰、镁等元素流失和雌激素分泌过少而造成的衰老,从而增加生物体寿命^[10]。TFE 是发挥抗衰老作用的主要成分,蔡外娇^[11]表明它可以预防秀丽隐杆线虫衰老,具有剂量依赖性;沈自尹^[12]发现 TFE 可以延长果蝇寿命,抗衰老作用比维生素 E 显著;此外,TFE 对人胚肺二倍体成纤维细胞也有延缓衰老的作用^[13]。

2.1 抗氧化作用

当活性氧/活性氮(ROS/RNS)的比例失调并超过抗氧化抵御系统时,机体随之产生氧化应激反应,该反应超过细胞的自我修复能力时,便会对人体产生明显的氧化损伤^[14]。为了预防氧化应激反应,机体进行抗氧化防御并自我修复,此时内源性抗氧化物与外源性抗氧化物共同作用来维持细胞内蛋白质内稳态和细胞功能正常运作,而黄酮类就是一种需要从外界摄取的外源性抗氧化剂^[15]。研究表明 TFE 可以保护 D-半乳糖诱导的 H9c2 细胞衰老,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性、降低丙二醛(MDA)含量、清除活性氧(ROS)^[16],降低蛋白质羰基(PCO)含量、上调一氧化氮(NO)水平^[17],缓解细胞氧化损伤和细胞凋亡。邓炜等^[18]利用脑组织氧化损伤模型研究 TFE 对痴呆大鼠记忆的影响,发现 TFE 下调乙酰胆碱酶(AchE)活性,减轻脑氧化损伤,影响 SOD、MDA 的含量,对抗自由基损伤,具有明显的抗氧化作用。研究表明淫羊藿苷是朝鲜淫羊藿中抗氧化活性的主要成分^[19],对 SAMP8 小鼠肝脏、肾脏组织的衰老有抵抗性,可改善氧化指标成分的表达^[20]。

2.2 抗炎作用

衰老表型与慢性炎症关系密切,炎症介质 IL-6、IL-8、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是炎症的指标性因子,它会随着年龄而增加,引发肥胖和退行性疾病。大脑老化使学习记忆力、突触可塑性、成年性神经新生能力减弱,神经炎症指数增加^[21]。炎症因子被细胞中的核转录因子调控,是炎症反应中的重要介质,因此可以通过检测衰老相关蛋白、凋亡相关蛋白、核转录因子、下游炎症因子表达来探究 TFE 抗衰老机制。TFE 可以降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21,下调炎症因子 COX-2、TNF- α 、IL-1 β 的蛋白表达^[22],降低炎症反应,该结论在淫羊藿次苷 II 的研究中得到验证^[23,24]。在烟熏诱导的炎

症模型中,研究发现淫羊藿苷可抑制炎症因子的产生和 NF- κ B(核转录因子- κ B)活性,增强肾上腺皮质激素受体的表达^[25],朝藿定 C 和双藿苷 A 在一定条件下能够抑制大鼠蛋清性足趾肿胀和急性炎症^[26]。

2.3 促进细胞增殖、减少细胞凋亡

细胞衰老可以抵御受损细胞产生的伤害,通过启动应答程序、激活效应元件,但是增龄性的衰老细胞不断聚集能够引起晚年累积性衰老和相关疾病^[27]。细胞衰老引起增殖细胞周期阻滞、增殖能力缓慢甚至消失、细胞过早凋亡等现象。故可从促进细胞增殖、减少细胞凋亡两个途径延缓衰老。促凋亡蛋白 Bax 和抑凋亡蛋白 Bcl-2 在细胞生命活动中发挥重要作用,降低 Bax 的表达和增加 Bcl-2 的表达来增大 Bcl-2/Bax 的比值是抑制细胞凋亡的指标性特征。现代实验研究证明 TFE 在多种细胞上发挥作用,它可促进衰老大鼠肠道上皮细胞的增殖分化^[28];通过抑制内质网应激、降低 CHOP 表达来减少心肌细胞凋亡,延缓细胞衰老^[29];可调控细胞凋亡因子,抑制衰老大鼠生精细胞的脱落,维持细胞数量,减少细胞凋亡^[30],增加支持细胞数量,促进细胞整齐排列^[31]。

2.4 减少 DNA 损伤

DNA 承担着细胞的存储信息功能,核 DNA 与细胞生命活动关系密切,外源性和内源性因子会导致 DNA 损伤,直接导致 DNA 复制和翻译的功能紊乱,造成细胞衰老。研究表明,年老小鼠体内的 DNA 损伤显著,但是通过服用 TFE 能够减少 DNA 损伤基因的表达,增加 DNA 损伤修复,降低小鼠体内的损伤程度^[32]。TFE 对丝裂霉素 C 所致的骨髓细胞 DNA 损伤^[33]和酒精造成的生殖细胞 DNA 损伤^[34]均具有拮抗作用。故 TFE 可以通过减少外界因素导致的 DNA 损伤或者促进自身修复来延缓衰老。

2.5 保护海马神经元

抗衰老的研究旨在延长寿命和提高生存质量,减少老年性疾病也是该领域一个重要的目标。老年性痴呆是一种增龄性神经系统退行性疾病,老化海马硬化是疾病的主要发生机制。神经病理学将老化海马硬化定义为海马神经元丢失和伴有异常 TDP-43 免疫反应性星形细胞增生^[35]。海马组织老化影响相关因子的表达,其中谷胱甘肽(GSH)含量、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)为抗氧化因子,丙二醛

(MDA)为海马组织受损产物,脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)是神经元生长存活过程中起着营养、支持、保护作用的重要蛋白质分子^[36-39]。淫羊藿苷可以使GSH-Px水平升高,对SAMP8小鼠氧化应激具有保护作用^[40];它同时也提高自然衰老大鼠海马组织中BDNF的表达,保护神经元、防止变性^[41]。有文献报道,淫羊藿苷除了调节海马组织中相关因子的表达外,还能够影响AD转基因模式小鼠(Tg2576)海马齿状回神经细胞的生长繁殖,增加BrdU⁺细胞数量,改善学习记忆能力,此作用与内源性BDNF的含量和蛋白表达有关^[42]。在缺血再灌注损害神经细胞模型中,以细胞外液乳酸脱氢酶(LDH)和细胞活性氧(ROS)水平为指标,淫羊藿苷能够降低LDH和ROS水平,减缓细胞缺血和复糖复氧引起的神经细胞的损伤,提高细胞存活率^[43]。

2.6 延缓衰老细胞端粒长度的缩短

端粒位于线性染色体的末端,其作用在于保持完整的基因组结构和稳定的染色体性能等,但是实现这些功能前提必需保证完整的端粒结构和长度。端粒的长度变化呈增龄性缩短,这是一个分子衰老的过程,并伴有老龄化疾病的发生^[44]。端粒酶作为一种特异性核糖核蛋白酶,能够添加端粒末端的DNA、维持端粒长度、修复受损末端,其高度表达能够延缓端粒的缩短,减缓细胞老化的进程。胡作为^[13]等人研究淫羊藿总黄酮延缓人二倍体纤维细胞衰老,此作用并非通过激活细胞端粒酶的活性实现,而是延缓衰老细胞端粒长度的缩短,此结论也得到学者沈自尹^[45]的证实。

3 淫羊藿总黄酮抗衰老相关信号传导通路

衰老是一个复杂的生理变化,它受到多种信号传导通路的作用,p53-p21-pRb、p16-pRb、SIRT1、mTOR、insulin/IGF-1^[46]、NF- κ B^[47]等信号通路在细胞衰老调节中具有重要的意义。

3.1 下调insulin/IGF-1信号通路

insulin/IGF-1信号通路(IIS通路)存在于果蝇、线虫、酵母、啮齿动物、人类中,胰岛素样信号可以正向调控衰老过程,负向调控寿命的长短。胰岛素样生长因子(IGF-1)受体通过传递胰岛素信号分子的形式促进细胞衰老,抑制该信号的传递、增强对胰岛素的敏感度、降低IGF-1水平均可增长寿命、延缓衰

老。研究表明,淫羊藿苷能够延长人二倍体成纤维细胞、秀丽线虫和衰老小鼠的健康寿命,并且提高其生命质量,原因在于淫羊藿苷抑制IIS通路,提高FOXO/DAF-16的寿命调控因子活性^[48],这两种因子的激活和表达能抑制胰岛素的传导,延缓衰老。淫羊藿次苷II可以激活DAF-16转录因子,上调DAF-16下游靶向因子的mRNA表达,阻碍IIS通路,发挥抗衰老作用^[49]。

3.2 上调Wnt/ β -catenin信号通路

实验表明,激活剂对Wnt/ β -catenin信号通路的激活不利于细胞的增殖活化,且该信号通路在衰老生物体内活性增强。Wnt通路的激活减少了 β -catenin与多蛋白的复合形成,降低糖原合成激酶(GSK)-3 β 活性,抑制 β -catenin的磷酸化,稳定后的 β -catenin从胞质进入胞核,调节、启动靶基因的转录,促进细胞增长。胞外分泌性糖蛋白Dkk1参与该通路的调控,可以正向调节 β -catenin^[50]。通过测定 β -catenin、GSK-3 β 、Dkk1的表达量,便可证明药物对该信号通路的调控情况。衰老大鼠的小肠隐窝Wnt/ β -catenin信号处于抑制状态,实验证明TFE能够上调小肠干细胞微环境 β -catenin、GSK-3 β ,下调Dkk1,从整体上促进了该通路的表达^[28],增加干细胞的数量,维持细胞正常的增殖分化功能,延缓衰老。

3.3 下调NF- κ B信号通路

NF- κ B是一种核转录因子,可以控制细胞凋亡相关基因的表达,也是衰老细胞分泌炎症因子过程中的必需物质。NF- κ B抑制细胞自体吞噬的降解,胞内废物不断积累导致衰老细胞增多、衰老进程加快。抑制该信号通路可以增加机体抗衰老能力,缓解衰老、延长寿命^[47]。现代研究表明,淫羊藿苷可以使心肌缺血再灌注损伤大鼠的NF- κ B蛋白表达降低,抑制NF- κ B活化^[51]。学者发现淫羊藿苷能够抑制脂多糖/TLR4信号途径下诱导的NF- κ B/p65的表达^[52],抑制转化生长因子 β 1(TGF β 1)刺激下肝星状细胞的生长和该信号通路^[53]。而此信号通路不是独立存在,它与其他衰老信号通路密切联系,它不仅调节细胞衰老的过程,还影响增龄性疾病的发生机制,如肌肉萎缩、帕金森病、老年痴呆症、糖尿病等。

3.4 其他信号通路

p16基因的激活促进细胞衰老,它通过视网膜母细胞瘤(Rb)途径抑制细胞周期依赖性激酶,最终

使 G1 细胞周期停滞^[54], 沈自尹^[45]发现 TFE 可以抑制该基因的表达, 促进 Rb 蛋白磷酸化, 提高蛋白活性。TFE 联合三七总皂苷保护衰老的心肌细胞, 可能与调节 SIRT1/PGC-1 α 和 SIRT3 信号通路有关^[55]; 此外, TFE 可以增加 BMP4 的表达量, 说明 TFE 可以影响骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路水平^[28]。

4 展望

淫羊藿是中国传统补益药, 其主要成分总黄酮的抗衰老作用已被多次报道, 该作用由多种作用机制、多条信号通路共同发挥作用。多种退行性疾病随着年龄增大而产生, 如今大多数研究聚焦于淫羊藿对皮肤衰老、骨质增生、老年痴呆症、心血管疾病、帕金森病等疾病的作用机制, 对黄酮类的药理作用研究有促进作用。但是还是挖掘不全面, 淫羊藿黄酮类单一成分抗衰老机制研究、不同黄酮类成分共同作用效果等问题仍待研究, 故继续深入探究淫羊藿总黄酮的抗衰老作用机制对临床应用有着深远的影响。

参考文献

- 1 Feng F (冯放), *et al.* The research progress of TCM anti-aging[J]. *Chin J Aesth Med*(中国美容医学), 2017, (01): 36-39.
- 2 Tsubota K. Aging science comes of age[J]. *NPJ Aging and Mech Dis*, 2015, 1:15007.
- 3 Blagosklonny MV. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases[J]. *Aging*, 2009, 1:281-288.
- 4 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015, Vol I:308.
- 5 Yuan H (袁航), *et al.* Research progress on chemical constituents and quality control of Epimedii Folium[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2014, (24):3630-3640.
- 6 Zhang YL (张玉萱), *et al.* Advances in pharmacological effects of total flavonoids from Epimedium[J]. *J Clin Med Pract*(实用临床医药杂志), 2012, (09):125-128.
- 7 Yin AW (尹爱武), *et al.* Anti-aging effects of flavonoids from *Portulaca oleracea* L. [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, (06):988-993.
- 8 Chen H (陈慧), *et al.* Anti-aging effect of *Inula britannica* flower total flavonoids on mice in D-galactose induced aging model[J]. *J Chongqing Med Univ*(重庆医科大学学报),

- 2016, (10):1010-1015.
- 9 Sha AL (沙爱龙). Effects of the *Fomes officinalis* flavonoids on anti-senile action in the aging model mice[J]. *Chin J Appl Physiol*(中国应用生理学杂志), 2016, (02):121-123.
- 10 Si JZ (司建志), *et al.* Research progress on the effect of flavonoids on traditional Chinese medicine[J]. *World J Integr Tradit West Med*(世界中西医结合杂志), 2015, (05):734-736.
- 11 Cai WJ (蔡外娇). Research on the effect and mechanism of EF, icartiin and icariside II in extending healthspan[D]. Shanghai:Fudan University (复旦大学), 2012.
- 12 Shen ZY (沈自尹), *et al.* The efficacy of epimedium flavonoids on senescence-delaying in drosophila and its underlying molecular mechanisms[J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2005, (09):1061-1063.
- 13 Hu ZW (胡作为), *et al.* Experimental study on effect of epimedium flavonoids in protecting telomere length of senescence cells HU[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2004, (12):1094-1097.
- 14 Navarro-Yepes J, *et al.* Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2014, 21(1):66-85.
- 15 Höhn A, *et al.* Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence[J]. *Redox Bio*, 2017, 11:482-501.
- 16 Li J (李靳), *et al.* Protective effect of total flavonoids of epimedium on D-galactose-induced senescence in H9c2 cells[J]. *Chin Med Mat*(中药材), 2014, (12):2255-2258.
- 17 Ma S (马山), *et al.* Anti-aging effects of epimedium acuminatum based on the anti-oxidant effect[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, (06):836-840.
- 18 Deng W (邓炜), *et al.* The study of the effects of the flavonoids on the memory of dementia rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2012, (03):627-629.
- 19 Zhang W, *et al.* Comparative studies on antioxidant activities of extracts and fractions from the leaves and stem of *Epimedium koreanum* Nakai[J]. *J Food Sci Technol*, 2013, 50:1122-1129.
- 20 Chen FJ (陈发菊). Investigation of icariin mediated anti-ageing effects on SAMP8 mouse[D]. Guizhou: Zunyi Medical College (遵义医学院), MSc, 2016.
- 21 Howcroft TK, *et al.* The role of inflammation in age-related disease[J]. *Aging*, 2013, 5(1):84-93.
- 22 Song LX (宋来新), *et al.* Total flavonoids of epimedium attenuate aging-related inflammation in rat brain by inhibiting MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Pharm Bull*(中国药理学通报), 2017, (01):84-90.

- 23 Deng Y, *et al.* Icariside II, a broad-spectrum anti-cancer agent, reverses beta-amyloid-induced cognitive impairment through reducing inflammation and apoptosis in rats [J]. *Front in Pharm*, 2017, 8:39.
- 24 Zeng LR (曾令荣), *et al.* Icariside II down-regulates protein level of APP, A β 1-42, RAGE and suppresses inflammatory response in APP/PS1 transgenic mice [J]. *J Zunyi Med Univ* (遵义医学院学报), 2017, 40(01):22-26.
- 25 Li L, *et al.* Icarin ameliorates cigarette smoke induced inflammatory responses via suppression of NF- κ B and modulation of GR *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e102345.
- 26 Xie JP (谢娟平), *et al.* Antiinflammatory effect of epimedin C and diphyllsoid A of Epimedium Wushanense T. S. Ying. s [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2012, 29(03):198-201.
- 27 Wang P (王璞), *et al.* Cellular senescence and senescent cell [J]. *Prog in Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2012, 39:257-263.
- 28 Chen J (陈静), *et al.* The effect of total flavones of epimedium on small intestinal stem cells and microenvironment in aging rats [J/OL]. *Chin Med Mat* (中药材), 2016, 39:2839-2845.
- 29 Wang J (王佼), *et al.* Protective effects of total flavonoids of epimedium on myocardial cells of aging rats through endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm* (中药新药与临床药理), 2016, 27(06):745-750.
- 30 Song LX (宋来新), *et al.* Effects of total flavonoids of herba epimedii on testicular cell apoptosis and expression of p-P53 and p-P38 in natural aging rats [J/OL]. *Chin Med Mat* (中药材), 2016, 39:2347-2350.
- 31 Xie GY (谢高宇), *et al.* Effect of icaririn on expression of MMP-2 and MMP-9 of testis tissue in D-galactose-induced aging rats [J]. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志), 2012, 32:3458-3460.
- 32 Zhang SQ (张素琴). The effects of epimedium flavonoids and icaririin on aging and the mechanism of the intervention [D]. Shanghai: Fudan University (复旦大学), 2010.
- 33 Chen YQ (陈逸青), *et al.* Protective effects of total flavonoids of herba epimedii on DNA damage induced by mitomycin-induced bone marrow in mice [J]. *J Toxicol* (毒理学杂志), 2010, 24:222-224.
- 34 Chen YQ (陈逸青), *et al.* Study on the effects of total flavonoids of herba epimedii (TFE) on sperm quality and DNA damage of interperance model in mice [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2012, 32:1426-1429.
- 35 Nelson PT, *et al.* Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:161-177.
- 36 Yuan L (袁莉), *et al.* Age-related changes in the levels of oxidation / antioxidant related factors and neurotrophic factors in hippocampus mice [J/OL]. *Chin J Histochem Cytochem* (中国组织化学与细胞化学杂志), 2015, 24:517-522.
- 37 Yuan QJ (袁琼嘉), *et al.* The effect of aerobic exercise on spatial learning and memory ability and expression of NCAM in hippocampus during the aging process of rats [J]. *China Sport Sci* (体育科学), 2014, 34:85-90.
- 38 Fu Y (付燕), *et al.* Effects of long-term aerobic exercise on the learning and memory ability and the expression of BDNF in hippocampus of aging rats [J]. *Chin J Sports Med* (中国运动医学杂志), 2015, 34:750-756.
- 39 Li Y (李亚), *et al.* Role of GDNF in the behavior and cognitive impairment of mice induced by chronic stress and aging [J]. *Chin J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志), 2013, 29(01):52-56.
- 40 Wang ZK (王占奎), *et al.* Effect of effective components of Chinese medicine for tonifying kidney on the levels of oxidative stress in SAMP8 mice [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2015, 32(02):102-105.
- 41 Wu Q (吴芹), *et al.* Effects of icaririin on expression of BDNF and Trk B mRNA in natural aging rat hippocampus [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed* (中国新药与临床杂志), 2013, 32:548-551.
- 42 Cai R (蔡锐), *et al.* Effects of icaririin on the learning and memory function and hippocampus neurogenesis of Tg2576 mice [J]. *J Zunyi Med Univ* (遵义医学院学报), 2015, 38:350-354.
- 43 Wang XY (王晓云), *et al.* Protective effect and its mechanism of Icaririin on ischemia-reperfusion injury of neurons [J]. *J Clin Neurol* (临床神经病学杂志), 2012, 25:365-367.
- 44 Bär C, *et al.* Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases [J]. *F1000 Research*, 2016, 5.
- 45 Shen ZY (沈自尹). Effects of icaririin preconditioning on inflammatory responses in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Mater Medica-World Sci Technol* (世界科学技术), 2005, (01):12-15 + 133-134.
- 46 Jing X (荆霞), *et al.* The role of miRNAs in aging-related signaling pathways [J]. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2013, 29:412-418.