

食源性植物化学物 在防治神经退行性疾病中的研究进展

王丹丹, 耿越*

(山东省动物抗性生物学重点实验室, 山东师范大学生命科学学院, 山东济南 250014)

摘要:神经退行性疾病是一种由于大脑和脊髓细胞神经元及其髓鞘丧失而导致的神经元功能障碍的状态。研究表明,一些食源性植物化学物如白藜芦醇、原花青素、人参皂苷具有抗氧化、抗脂质过氧化、神经保护等作用,对神经退行性疾病的防治有一定作用。本文就一些常见的、易于获得的食源性植物化学物对神经退行性疾病的保护作用的研究进展作一综述。

关键词:食源性植物化学物,天然,神经退行性疾病,氧化应激

Progress in foodborne phytochemical in preventing and curing neurodegenerative diseases

WANG Dan-dan, GENG Yue*

(Shandong Provincial Key Laboratory of Animal Resistance Biology, College of
Life Science, Shandong Normal University, Ji'nan 250014, China)

Abstract: Neurodegenerative diseases are caused by the loss of neurons and myelin in brain and spinal cord, and result in neuronal dysfunction. Researchs show that foodborne phytochemicals, such as resveratrol, proanthocyanidins, ginsenosides have antioxidant, anti-lipid peroxidation, neuroprotective effects and exhibit effect on prevention and treatment of neurodegenerative diseases. In this paper, the recent studies of the protective effect of foodborne phytochemicals which are common and available on neurodegenerative diseases were reviewed.

Key words: foodborne phytochemicals; natural; neurodegenerative disease; oxidative stress

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2016)15-0385-05

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2016.15.067

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDs),是一种由于大脑和脊髓细胞神经元及其髓鞘丧失而导致神经元功能障碍的疾病状态。该病按表型主要分为两大类,一类是与影响记忆有关的病症,如阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)等,主要表现为记忆减退和认知失调^[1];另一类则会影响到运动功能,如帕金森氏病(parkinson's disease, PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、亨廷顿氏舞蹈病(huntington's disease, HD)、中风(stroke)等,主要表现为运动迟缓、静止性震颤等^[2],这严重影响人们的健康和生活。本文对一些天然的食源性植物化学物对神经退行性疾病的防治作用的研究进展进行论述。

1 食源性植物化学物

植物化学物是植物的次级代谢物,是一类经过合成或降解后产生不再对代谢过程起作用的化合物的总称。按照不同化学结构和功能特点,植物化学

物可分为多酚、皂苷、萜类、类胡萝卜素、有机硫化物、植物固醇、植物雌激素、芥子油苷及蛋白酶抑制剂等。植物化学物具有促进机体健康的特性,如抗氧化、抗炎、神经保护作用等^[3]。食源性植物化学物可从常见的食物中获取,具有天然、无毒副作用或毒副作用很小的特点。因此,作为一种很有前景的防治神经退行性疾病的天然物质,食源性植物化学物受到越来越多的关注。

2 防治神经退行性疾病的食源性植物化学物

2.1 多酚类化合物

2.1.1 白藜芦醇(Resveratrol) 白藜芦醇(3,4',5-三羟基-反-二苯乙烯),属于非黄酮类多酚化合物,主要存在于葡萄、桑葚中,具有良好的神经保护作用^[4]。Masayuki等选用HT22细胞作为体外模型,接触高浓度谷氨酸后HT22细胞产生氧化损伤。10 μmol/L白藜芦醇处理后,激活了PI3K/Akt和GSK-3β/β-连环蛋白信号通路,有选择地诱导超氧

收稿日期:2015-12-16

作者简介:王丹丹(1990-),女,硕士研究生,研究方向:食品科学,E-mail:wangdan.dan.cool@163.com。

* 通讯作者:耿越(1965-),男,博士,教授,研究方向:食品科学,E-mail:gengy@sdnu.edu.cn。

化物歧化酶(SOD)的表达,降低细胞线粒体的氧化损伤,从而达到保护细胞的作用^[5]。

2.1.2 肉桂多酚(Cinnamon polyphenols) 肉桂多酚是肉桂的水提物,最主要的活性组分为原花青素-A二聚体。Kiran 等研究发现肉桂多酚可以改善线粒体功能障碍,减轻缺氧缺糖引起的神经胶质细胞肿胀,降低线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$),减轻脑水肿病变及其并发症^[6]。此外,肉桂多酚可增加巨噬细胞 RAW264.7 锌指蛋白 36(一种抗炎蛋白质)mRNA 的水平,该蛋白可作为一种胰岛素增敏剂,而胰岛素可以减轻大鼠和沙鼠局部缺血的脑损伤^[7]。

2.1.3 姜黄素(Curcumin) 姜黄素是从姜科姜黄块茎中提取的一种多酚类物质。Wu 等研究发现,在缺血性损伤的大鼠大脑皮层神经元中,姜黄素能够提高 NAD(P)H、醌氧化还原酶(NQO1)的表达,降低 Akt 磷酸化水平,减少细胞损伤。同时,姜黄素能够提高核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)的结合活性。在该实验中,动脉闭塞 60 min 的大鼠经 5 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理后,明显减少梗塞面积,降低动脉闭塞大鼠体内的氧化应激水平^[8]。

2.1.4 原儿茶酸(Protocatechuic acid) 原儿茶酸(3,4-二羟基苯甲酸),是一种单分子酚类,广泛分布在蔬菜、水果中,其结构中酚羟基、羧基可与活性氧反应,具有抗自由基作用^[9]。Guan 等研究发现,0.06 mmol/L 的原儿茶酸与胎牛血清(FBS)结合能够促进神经分化、有效地促进神经突生长。同时,原儿茶酸可以提高培养的神经干细胞和祖细胞的存活率,激活细胞内抗氧化酶的活性,进一步保护神经细胞。结果表明,原儿茶酸具有促进大脑修复和保护神经的作用,对于神经退行性疾病的防治有重要意义^[10]。

2.1.5 白皮杉醇(Piceatannol) 白皮杉醇(反式-3,3',4,5'-四羟基二苯乙烯),是一种存在于葡萄、蓝莓和甘蔗中的多酚物质。Kim 等人发现,20 $\mu\text{mol/L}$ 白皮杉醇能降低 H_2O_2 及过氧亚硝酸盐发生剂 3-吗啉代斯德酮亚胺[3-(4-morpholinyl) sydnimine hydrochloride, SIN-1]诱导的 PC12 细胞死亡。白皮杉醇处理后,能够减轻 H_2O_2 及 SIN-1 对 PC12 细胞的毒性作用,清除细胞内的 ROS 和 RNS,上调 Bcl-X_L 表达水平,抑制 caspase-3 和 caspase-8 活性。同时,白皮杉醇抑制 c-Jun-N-激酶(JNK)磷酸化, JNK 的失活也是白皮杉醇保护 PC12 细胞的一种分子机制^[11]。

2.1.6 原花青素(Proanthocyanidins) 原花青素,由不同数量的儿茶素或表儿茶素结合而成的黄酮类化合物,广泛存在于葡萄籽、苹果、山楂中。Liu 等研究发现 200 mg/kg·bw 原花青素处理能降低铅诱导的大鼠大脑 ROS 的产生,增强大脑的总抗氧化能力;降低大脑内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)水平;降低 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)和磷酸化微管蛋白

(tau)水平。此外,原花青素还降低了 JNK、p38 磷酸化水平,抑制核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)的核转运,表明原花青素可抑制氧化应激和炎症反应来改善大脑功能和认知障碍^[12]。

2.1.7 芦丁(Rutin) 芦丁,由槲皮素和芸香二糖组成的黄酮类化合物,存在于多种植物中,如荞麦、柑橘、苹果和茶等。Wang 等发现,芦丁能够剂量依赖性减轻 A β 42 诱导的 SH-SY5Y 细胞的毒性。而且,芦丁能够降低损伤细胞内 ROS、NO、氧化型谷胱甘肽和丙二醛(MDA)的含量;降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性;减少线粒体损伤;提高超 SOD、CAT 及 GP_x 的活性;通过降低 TNF- α 和 IL-1 β 水平来调节前炎性细胞因子(proinflammatory cytokines)水平^[13]。

2.1.8 槲皮素(Quercetin) 槲皮素(3,3',4',5,7-五羟基黄酮),广泛的存在于蔬菜、水果中,如槐米、山楂等。Pavlica 等发现 PC12 细胞暴露在 H_2O_2 、叔丁基过氧化氢(tert-Butyl hydroperoxide, t-BHP)及 FeSO_4 中时,会受到不同程度的氧化损伤。而经 25 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理后,细胞存活率和细胞内 GSH 水平以及清除 ROS 的能力明显提高,丙二醛的含量则降低^[14]。Zhang 等研究发现 50 mg/kg(bw 槲皮素处理能明显减少脑出血大鼠脑损伤量和积水量,降低 4 种炎症因子 IL-1 β 、IL-4、IL-6 和 TNF- α 的表达水平,减少神经细胞凋亡的数量,表明了槲皮素对大脑损伤有修复作用^[15]。

2.2 皂苷

2.2.1 三七皂苷(Panax notoginseng saponins) 三七皂苷为中药三七(Panax notoginseng)中主要的活性成分。Zhou 等选用 H_2O_2 氧化损伤模型来研究三七叶中总皂苷对大鼠星形胶质细胞对抗氧化应激的保护作用,结果表明 5 $\mu\text{g/mL}$ 三七皂苷可以清除细胞内 ROS、上调 Nrf2 的表达,激活下游抗氧化系统如血红素氧化酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)和谷胱甘肽-S-转移酶 pi 1(glutathione S-transferase pi 1, GSTP1)活性,减少 H_2O_2 诱导的细胞死亡率,表现出三七皂苷的抗氧化性及其对神经系统疾病的治疗作用^[16]。

2.2.2 人参皂苷(Ginsenosides) 人参皂苷是人参(Panax ginseng C.A.Mey)最主要的活性成分,可分为人参皂苷 Rg1、Rg2、Rg5 等,其中人参皂苷 Rg1 对慢性应激引起的学习和记忆损伤表现出保护作用^[17]。Song 等研究表明人参皂苷 Rg1 通过调节 GSK3 β /tau 信号通路,减少 A β 形成来保护大鼠对抗黑海绵酸(OKA)诱导的神经毒性和记忆损伤^[18]。而大鼠经饲喂 20 mg/kg·bw 人参皂苷 Rg5,能够降低链脲霉素诱导的大鼠大脑皮层和海马体中乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性,提高乙酰胆碱转移酶(ChAT)的活性,提高胰岛素生长因子(insulin-like growth factors 1, IGF-1)和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。结果表明,人参皂苷有利于改善认知紊乱,降低炎症反应^[19]。

2.2.3 酸枣仁皂苷 A(Jujuboside A) 酸枣仁皂苷 A,是从[Ziziphus jujube Mill var spinosa(Bunge) Hu ex

H F Chou (Rhamnaceae)] 中分离提取出的酸枣苷元的主要成分。酸枣仁皂苷 A 能够抑制 Ca^{2+} 内流, 调控 Ca 库稳态, 对谷氨酸盐诱导的神经毒性有抑制作用^[20]。此外, 在高剂量 (82 $\mu\text{mol/L}$) 酸枣仁皂苷 A 作用 24 h 明显提高了大鼠海马体神经元 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA_A) 受体 ($\alpha 1, \alpha 5$) 的基因表达, 与传统镇定药物安定有类似效果; 而低剂量 (41 $\mu\text{mol/L}$) 的酸枣仁皂苷 A 作用 24、72 h 均能够提高 GABA_A 受体 ($\alpha 1, \alpha 5, \beta 2$) 的基因表达。这些结果表明, 酸枣仁皂苷 A 具有提高催眠镇静作用, 是治疗失眠症的良好选择^[21]。

2.3 香叶醇 (Geraniol)

香叶醇 (反-3, 7-二甲基-2, 6-辛二烯-1-醇), 又名“牻牛儿醇”, 是一种单萜类物质, 存在于一些香木草料, 如姜、柠檬等中^[22]。研究表明, 香叶醇能改善丙烯酰胺诱导的果蝇线粒体功能障碍和神经毒性^[23]。Rekha 等研究发现经慢性神经毒素 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导后, 小鼠发生神经退行性病变、运动行为紊乱。而经 100 mg/kg·bw 香叶醇预处理后, MPTP 诱导小鼠的运动功能得以提高、纹状体氧化平衡得以改善^[24]。这些结果表明香叶醇对于防治 PD 和其他神经退行性疾病具有良好的应用前景。

2.4 虾青素 (Astaxanthin)

虾青素 (3, 3'-二羟基-4, 4'-二酮基- β, β' -胡萝卜素), 是一种具有抗氧化活性的类胡萝卜素。虾青素常常存在于虾、螃蟹、海藻中等^[25]。Zhang 等研究发现了虾青素能够抑制谷氨酸诱导的 PC12 细胞的死亡率, 减少 ROS 的产生, 降低 Bax/Bcl-2 比率和 caspase-3 水平, 抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的水平^[26]。此外, 虾青素能够清除 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞中 ROS, 抑制 Ca^{2+} 的内流^[27]。同时, 10 $\mu\text{mol/L}$ 虾青素预处理也能够降低 1-甲基-4-苯基吡啶阳离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺) 诱导的 PC12 细胞毒性, 抑制激活转录因子 1 (activated transcription factor 1, Sp1) 和 NMDA 受体亚基 1 (NMDA receptor subunit 1, NR1) 的 mRNA 及蛋白质表达^[28]。

2.5 大蒜烯 (Ajoene)

大蒜烯 [(Z, E)-4, 5, 9-三噻十二烷-1, 6, 11-三烯-9-氧化物], 是大蒜中主要的有机硫化物。大蒜烯分为顺式 [-trans (E)] 和反式 [-cis (Z)] 两种类型。Yoo 等研究大蒜烯对局部缺血再灌注损伤沙鼠海马体的作用。与模型组相比, Z/E-大蒜烯可以保护局部缺血再灌注诱导的沙鼠海马体 CA1 区神经死亡, 减少神经胶质细胞增生, 降低海马体匀浆脂质过氧化水平, 而且, Z-大蒜烯保护效果优于 E-大蒜烯^[29]。

2.6 植物雌激素

2.6.1 大豆异黄酮 (Soy isoflavone) 大豆异黄酮是一种植物雌激素, 是大豆生长过程中形成的次级代谢物, 多存在于大豆及其制品中。辛天蓉等发现, 三

个剂量 (30、60、120 mg/kg·bw) 的大豆异黄酮处理能够降低小鼠血液和海马组织中胆碱酯酶的活性。胆碱酯酶能够加速乙酰胆碱的分解, 而乙酰胆碱是记忆形成的必需神经递质^[30]。龙军等研究表明, 长期给予脑缺血再灌注大鼠 60 mg/kg·bw 的大豆异黄酮处理, 能够遏制过多过氧化亚硝基阴离子的产生, 促进脑出血组织神经元的再生, 对神经具有保护作用^[31]。

2.6.2 芝麻素 (Sesamin) 芝麻素是芝麻籽中的木脂素类化合物, 具有抗氧化应激^[32]、神经保护^[33]等多种生物活性。Bournival 等研究表明芝麻素通过降低 MPP⁺ 诱导的促炎因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的 mRNA 及蛋白表达水平、降低 iNOS 蛋白表达水平来降低 MPP⁺ 诱导的神经胶质系统神经炎症^[34]。Ahmad 等发现在小鼠大脑局部缺血模型中, 经 30 mg/kg·bw 芝麻素处理, 能够减轻小鼠大脑的神经毒性, 其机制与调节 MAPK/ERK 和 P38 信号通路的磷酸化与去磷酸化有关^[35]。

2.7 植物固醇 (Phytosterols)

植物固醇, 一种类似于环状醇结构的物质, 广泛存在于蔬菜、谷物和植物油中。植物固醇主要包括 β -谷固醇、豆固醇、菜油固醇、菜子固醇以及岩藻固醇等, 具有降低神经炎症、促进神经元再生、抑制神经退行性病变等作用^[36]。体外实验表明, β -谷固醇能够提高高脂饮食小鼠空间学习记忆能力, 促进小鼠大脑功能, 对神经有保护作用, 但其作用机制尚待研究^[37]。

2.8 芥子油苷 (Glucosinolate)

芥子油苷也称为硫代葡萄糖苷或简称硫苷, 可被葡糖硫苷酶水解为具有多种生物活性的异硫氰酸盐、硫氰酸盐、吲哚等。萝卜硫素, 仅在十字花科植物中发现的一种异硫氰酸盐, 能够减少大脑梗死面积和水肿现象, 减轻组织损伤, 降低炎症因子和氧化应激水平, 改善神经功能^[38]。曾淮贤等研究萝卜硫素对大鼠局部脑缺血再灌注的抗氧化作用。结果表明, 饲喂 5 mg/kg·bw 萝卜硫素可诱导 HO-1 的表达, 减少缺血再灌注后脑中 MDA 含量, 具有神经保护作用^[39]。

2.9 蛋白酶抑制剂 (Protease inhibitor)

蛋白酶抑制剂, 如钙蛋白酶抑制剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、亮肽素等, 多存在于豆类、谷类等种子中, 具有抗氧化等作用。其中, 钙蛋白酶抑制剂呈现出良好的神经保护作用。在大鼠丙烯酰胺毒性模型中, 神经胞体和轴突内 Ca^{2+} 升高, Ca^{2+} 内流, 激活细胞内钙蛋白酶活力。而钙蛋白酶抑制剂能够抑制钙蛋白酶活力, 抑制细胞凋亡^[40]。Lee 等发现, 共轭亚油酸可作为钙蛋白酶抑制剂可以降低 $A\beta$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞的神经毒性, 降低促凋亡蛋白水平, 提高 tau 蛋白磷酸化水平。这些表明, 蛋白酶抑制剂可作为治疗 AD 的潜在药物^[41]。

3 展望

随着全球人口的老龄化趋势加重, 神经退行性疾病如 AD、PD、运动神经元疾病等也呈现出加重趋

势,这些疾病严重影响人们的身体健康和生活质量。而一些食源性植物化学物,能够调控 Ca^{2+} 、调节信号通路,具有抗氧化、抗 $\text{A}\beta$ 、抗细胞凋亡等作用,对于神经退行性疾病的防治有良好的效果,将成为未来的研究热点。然而,由于分离提取技术的限制,许多植物化学物存在提取率低、提取纯度不高以及提取溶剂残留等问题。同时,一些食源性植物的安全性尚不明确。因此,对于食源性植物化学物系统的研究、开发分离提取新技术,对其安全性进行合理评价以及其保护作用机理的深入探究有待于进一步探索。

参考文献

- [1] Badshah H, Kim T H, Kim M O. Protective effects of anthocyanins against amyloid beta - induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro* [J]. *Neurochemistry International*, 2015, 80: 51 - 59.
- [2] Levesque D, Rouillard C. Nur77 and retinoid X receptors; crucial factors in dopamine - related neuroadaptation [J]. *Trends in Neuroscience*, 2007, 30(1): 22 - 30.
- [3] Park J H, Jung J W, Ahn Y J, et al. Neuroprotective properties of phytochemicals against paraquat - induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster* [J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2012, 104(2): 118 - 125.
- [4] Valenzano D R, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age - related markers in a short - lived vertebrate [J]. *Current Biology*, 2006 (3), 16: 296 - 300.
- [5] Fukui M, Choi H J, Zhu B T. Mechanism for the protective effect of resveratrol against oxidative stress - induced neuronal death [J]. *Free Radical Biology Medicine*, 2010, 49: 800 - 813.
- [6] Panickar K S, Polansky M M, Anderson R A. Cinnamon polyphenols attenuate cell swelling and mitochondrial dysfunction following oxygen - glucose deprivation in glial cells [J]. *Experimental Neurology*, 2009, 216(5): 420 - 427.
- [7] Cao H, Urban J F, Anderson R A. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti - and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages [J]. *The Journal of Nutrition*, 2008, 138 (5): 833 - 840.
- [8] Wu J X, Li Q, Wang X Y, et al. Neuroprotection by curcumin in ischemic brain injury involves the Akt/Nrf2 pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59843.
- [9] Kaizer J, Barath G, Csonka R, et al. Catechol oxidase and phenoxazinone synthase activity of a manganese (II) isoindoline complex [J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2008, 102: 773 - 780.
- [10] 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]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 670(4): 471 - 478.
- [11] Kim H J, Lee K W, Kim M S, et al. Piceatannol attenuates hydrogen - peroxide - and peroxynitrite - induced apoptosis of PC12 cells by blocking down - regulation of Bcl - X_L and activation of JNK [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2008, 19(7): 459 - 466.
- [12] Liu C M, Ma J Q, Liu S S, et al. Proanthocyanidins improves lead - induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and nuclear factor - κB - mediated inflammatory pathways in rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 72: 295 - 302.
- [13] Wang S W, Wang Y J, Su Y J, et al. Rutin inhibits β - amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 (3): 482 - 490.
- [14] Pavlica S, Gebhardt R. Protective effects of flavonoids and two metabolites against oxidative stress in neuronal PC12 cells [J]. *Life Science*, 2010, 86(3): 79 - 86.
- [15] Zhang Y F, Yi B, Ma J H, et al. Quercetin promotes neuronal and behavioral recovery by suppressing inflammatory response and apoptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurochemistry Research*, 2015, 40(1): 195 - 203.
- [16] Yu X, Wang L N, Ma L, et al. Akebia saponin D attenuates ibotenic acid - induced cognitive deficits and pro - apoptotic response in rats: Involvement of MAPK signal pathway [J]. *Behavioural Brain Research*, 2012, 101(3): 479 - 486.
- [17] Wang Y C, Kan H W, Yin Y Y, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on chronic restraint stress induced learning and memory impairments in male mice [J]. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2014, 120: 73 - 81.
- [18] Song X Y, Hu J F, Chu S F, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 β /tau signaling pathway and the $\text{A}\beta$ formation prevention in rats [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 710(1): 29 - 38.
- [19] Chu S H, Gu J F, Feng L, et al. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta - amyloid deposition in STZ - induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses [J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 19(2): 317 - 326.
- [20] Zhang M, Ning G, Shou C, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate - mediated excitatory signal pathway in hippocampus [J]. *Planta Medica*, 2003, 69(8): 692 - 695.
- [21] You Z, Xia Q, Liang F, et al. Effects on the expression of GABA_A receptor subunits by jujuboside A treatment in rat hippocampal neurons [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 128(2): 419 - 423.
- [22] Tiwari M, Kakkar P. Plant derived antioxidants - geraniol and camphene protect rat alveolar macrophages against t - BHP induced oxidative stress [J]. *Toxicology in vitro*, 2009 (2), 23: 295 - 301.
- [23] Prasad S N, Muralidhara. Neuroprotective effect of geraniol and curcumin in an acrylamide model of neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: Relevance to neuropathy [J]. *Journal of Insect Physiology*, 2014, 60: 7 - 16.
- [24] Rekha K R, Selvakumar G P. Gene expression regulation of Bcl2, Bax and cytochrome - C by geraniol on chronic MPTP/ probenecid induced C57BL/6 mice model of Parkinson's disease

