

· 综 述 ·

从调节胆固醇代谢角度探讨阿尔茨海默病及中医药的防治

谢丽媛, 吴明安, 李伟荣, 王宏, 王奇 (广州中医药大学科技创新中心, 广东 广州 510405)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与基础性代谢疾病如高血脂、糖尿病等相关。高胆固醇血症是AD发病的重要风险因素,其引起的胆固醇代谢异常会加剧AD进程。该文从27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27-OH)入手,对高胆固醇血症对AD的相关致病机制进行阐述,并综述降脂药物防治AD的研究进展,特别是中医药防治AD所取得的成果。AD是涉及多因素、多环节的一种复杂病症,分型防治尤为重要。从调节胆固醇代谢角度入手,可为药物防治AD提供新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 高胆固醇血症; 降脂药物; 中医药疗法

中图分类号: R749.16; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)01-0144-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.01.021

Discussion on the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease by Traditional Chinese Medicine from the Perspective of Regulating Cholesterol Metabolism

XIE Liyuan, WU Mingan, LI Weirong, WANG Hong, WANG Qi (Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is related to basic metabolic diseases such as hyperlipidemia, hypertension, diabetes, etc. Hypercholesterolemia is an important risk factor for AD, and abnormal cholesterol metabolism caused by hypercholesterolemia will aggravate AD progress. This article starts with 27-hydroxycholesterol (27-OH), elaborates the related pathogenic mechanism between hypercholesterolemia and AD, and reviews the research progress of lipid-lowering drugs for preventing and treating AD, especially the results achieved by Chinese medicine in the prevention and treatment of AD. AD is a complex disease involving multiple factors and multiple links. Typed prevention and treatment are particularly important. Standing from the perspective of regulating cholesterol metabolism can provide new ideas for drug prevention and treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; hypercholesterolemia; lipid-lowering drugs; traditional Chinese medicine therapy

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆中最常见的类型,也是一种不可逆的神经退行性疾病,发病者记忆力衰退并逐渐发展为认知障碍,最终导致死亡。淀粉样斑块和神经纤维缠结是该病的主要病理特征,但多年来针对这两个病理特征研发的新药纷纷以失败告终。最新研究^[1-2]表明,AD的发病率在西方发达国家呈现下降趋势,这可能

是得益于对危险因素的良好管理。高血压、高血脂和糖尿病等均是AD的重要危险因素,上述因素可综合起作用,最终引起能量代谢和脂质代谢异常导致AD^[3]。AD早期主要是因代谢障碍引起,应当给予有效的早期干预,针对早期代谢障碍类型的不同对AD进行分型防治显得尤为重要^[4]。高脂血症主要表现为总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯

收稿日期: 2020-07-20

作者简介: 谢丽媛,女,硕士研究生,研究方向: 中医药防治脑病。Email: 1823072607@qq.com。通信作者: 李伟荣,男,博士,副研究员,博士研究生导师,研究方向: 中医药防治脑病研究。Email: liwr@gzucm.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573638, 82074505); 广东省自然科学基金项目(2017A030313666); 广东省普通高校重点实验室项目(2019KSYS005); 广州市科技创新委员会重点实验室项目(201805010005)。

(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL-C)及高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL-C)的代谢异常。本文从高胆固醇血症与 AD 之间的相关性、致病机制以及降胆固醇药物防治 AD 的研究现状进行分析,从调节胆固醇代谢的角度探讨 AD 的防治策略。

1 高胆固醇血症是阿尔茨海默病的重要风险因素

脂质颗粒是 AD 的 3 个病理特征之一,脂质代谢异常与 AD 发病密切相关。脑部 60% 为脂质,主要包括三酰基甘油、脂肪酸、磷脂、鞘脂和固醇脂质^[5]。脂质风险因素主要包括 HDL-C、LDL-C、TG 和载脂蛋白 E 等,其中载脂蛋白 Eε₄ 等位基因是 AD 发生最关键的遗传因素^[6],胆固醇代谢障碍则是最重要的环境因素^[7]。胆固醇是脑部神经元细胞膜的主要成分,在突触功能和神经元存活中起着关键的作用。大量流行病学研究表明中年期总胆固醇水平的升高与晚期患 AD 风险增加有关。一项为期 13 年的随访研究^[8]表明,较高的总胆固醇水平和低密度脂蛋白胆固醇可增加 AD 患病风险,Chen 等^[9]进行的研究结果也支持该结论。总胆固醇和甘油三酯升高与记忆力评分下降有关^[10],但也有数据显示中年胆固醇水平与 AD 无关^[11]。这可能是由于对风险因素采取的分析策略不同而导致。实验研究^[12]表明血浆总胆固醇水平与 β 淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)沉积存在相关性,高脂饮食可促进转基因小鼠脑内 Aβ 沉积,并使其丧失记忆力。最近的横断面研究^[13]也表明,总胆固醇水平、低密度脂蛋白胆固醇与血浆 Aβ₄₂ 水平呈正相关。外周 Aβ 水平的升高可影响脑部 Aβ 的清除率,导致脑内 Aβ 沉积,加速 AD 的发展进程^[14]。

2 高胆固醇血症导致阿尔茨海默病的病理机制

脑部胆固醇对于维持神经元细胞功能、神经传递及突触形成等十分重要。体内胆固醇约一半来自外源性的食物摄入、一半来自内源性的生物合成,二者呈动态平衡,摄入过多胆固醇会使血液胆固醇水平升高,但胆固醇不能直接透过血脑屏障进入脑部。脑部胆固醇主要由星形胶质细胞合成,通过载脂蛋白转运至神经元,此外,神经元本身也可合成胆固醇^[15]。外周胆固醇经过胆固醇 27-羟化酶(CYP27A1)代谢为 27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27-OH)后进入脑部,27-OH 在脑部主要由氧化型胆固醇 7α 羟化酶(CYP7B1)代谢为 7α-羟基-3-羧基-4-胆固醇酸(7-HOCA),该产物透过血脑屏障

进入血液循环,在肝脏被消除^[16]。脑内胆固醇则主要由胆固醇 24-羟化酶(CYP46A1)代谢为 24-羟基胆固醇(24-hydroxycholesterol, 24S-OH),后者可自由穿透血脑屏障到达肝脏被代谢。CYP46A1 不仅可代谢胆固醇使其从脑部外排,也可激活胆固醇代谢的整个通路,即甲羟戊酸通路,该通路的应激状态直接与 AD 的发生有关。24S-OH 和 27-OH 是维持脑部胆固醇稳态的关键因素,正常情况下,脑部氧化型胆固醇外排入血液循环,维持脑部胆固醇稳态。高胆固醇血症时, CYP46A1 水平显著下降,而 CYP27A1 水平显著上升,相应的患者脑部 24S-OH 含量显著下降,27-OH 含量显著上升^[17]。27-OH 含量的升高可抑制 CYP46A1 活性,打破胆固醇代谢平衡,影响脑内胆固醇正常的生物合成,使胆固醇代谢通路处于应激状态,诱发脂质过氧化,进而引起氧化应激、神经炎症、Aβ 聚集和神经元凋亡等一系列病理改变,成为 AD 病程发展的一个关键驱动因素^[18]。

此外,27-OH 还是 AD 患者脑中葡萄糖代谢降低的生物标志物。27-OH 可通过调节胰岛素调节氨基肽酶(Insulin-regulated aminopeptidase, IRAP)和葡萄糖转运体的活性,减少大脑中神经元中葡萄糖的摄取^[19]。氨基肽酶(Aminopeptidase, AP)是一类外切蛋白酶,27-OH 可使 AP-A 和 AP-N 表达升高。AP-A 可致血管紧张素 III 增加,激活 IRAP,进而抑制神经元细胞膜葡萄糖转运体;AP-N 可增加葡萄糖摄取活化剂血管紧张素 IV 的降解,减少葡萄糖摄取。葡萄糖摄取减少导致神经元活性降低,引起认知功能障碍,加速 AD 进程^[20]。高胆固醇饮食还可以改变血脑屏障通透性,使外周胆固醇进入脑部,加剧脑部胆固醇代谢障碍^[21]。另外,高胆固醇血症可促进 β-分泌酶转录,加剧脑内 Aβ 沉积^[22]。但也有研究认为高胆固醇并不会直接影响 β-分泌酶活性,而是通过促进淀粉样前体蛋白聚集于脂质筏,从而增加 β-分泌酶与淀粉样前体蛋白相互作用的机会^[23]。

3 降胆固醇药物防治阿尔茨海默病的研究现状

由于高胆固醇血症是导致 AD 的重要风险因素,有许多研究探讨采用降胆固醇药物来降低 AD 的发病风险。降脂药主要包括他汀类药物、贝特类药物、烟酸类药物、胆酸螯合剂和胆固醇吸收抑制剂,其中研究最多的是他汀类药物。他汀类药物主要通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶来抑制胆固醇的生物合成,可降低肝细胞内胆固醇水平,也可减少低密度脂蛋白胆固醇的生成、上调低密度

脂蛋白受体活性^[24]。有研究^[25]通过对 1 789 例 60 岁及以上患者随访 5 年发现,使用他汀类药物可减少老年痴呆和认知障碍的发生。他汀类降脂药荟萃分析显示,规范使用他汀类药物治疗以后,仍旧有大于 1/4 的高 LDL-C 的患者血脂不能降低至目标值,且他汀类具有“剂量翻倍而降脂力只增加 6%”的缘故,其剂量需严格控制,加之其具有肝脏毒性和横纹肌溶解等副作用,使其使用受到一定程度的限制^[26]。非他汀类的药物,例如抑制胆固醇吸收剂、贝特类、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂等一般作为他汀类药物的补充,与他汀类一起服用增强其降脂作用。ezetimibe 作为唯一一种应用于临床实践的胆固醇吸收抑制剂,与他汀类药物一起使用具有良好协同作用^[27]。有实验^[28]表明 ezetimibe 能降低 AD 小鼠模型胆固醇水平并且提高痴呆模型小鼠记忆能力,具有治疗 AD 记忆障碍的潜力。PCSK9 抑制剂和胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)抑制剂可以作为长期服用他汀类药物的辅助药物,能更有效地降低 LDL-C 含量^[29]。研究^[30-31]表明在 AD 患者脑脊液中 PCSK9 的浓度显著变高,提示 PCSK9 与 AD 存在一定关联性,但体内与体外实验结论显著差异,其中枢神经系统和 AD 发病机制中的作用仍远未被了解;早些年认为 PCSK9 抑制剂对于认知具有损伤作用,但是近期长期临床研究表明其对认知并无损伤作用,其药理机制可能为通过降低 LDL-C 来减轻 AD 的病理。贝特类药物是一种过氧化物酶增殖体激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 的激动剂,主要功能是激活相关载脂基因表达,增强脂蛋白酯酶的活性,从而降低 TC 的水平^[32]。常见的贝特类药物有苯扎贝特、利贝特、非诺贝特、吉非贝特等,目前临床数据大部分来自非诺贝特,有研究^[33]表明非诺贝特能降低 APP/PS1 转基因小鼠淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的生成。贝特类与他汀类均是通过肝脏代谢,联合使用会导致副作用增加,毒性增强。

降脂药物以他汀类为主,非他汀类为辅,协同治疗,具有一定治疗 AD 的效果,提示从降胆固醇角度防治 AD 具有可行性。但目前降脂药物长期使用毒性较大,比如 ezetimibe 长期使用易引起肝脏谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)水平增高,具有肝毒性^[34];高剂量他汀类药物长期服用则引起肌痛、肌炎、横纹肌溶解^[35]等副作用,在防治 AD 的应用上受限较大。

4 中药调节胆固醇代谢防治阿尔茨海默病的研究进展

中药治疗高胆固醇血症已经取得一定的实验进展,筛选出不少降脂中药。中药降脂机制主要通过抑制外源性胆固醇吸收与促进胆固醇排泄,影响胆固醇的分布、代谢与转运,影响载脂蛋白,抗氧化等途径调节胆固醇平衡^[36],从而减少外周胆固醇入脑量。何首乌、草决明、虎杖、大黄等含有蒽醌类化合物及其衍生物,能促进肠的蠕动,减少脂类在肠道停留时间,减少胆固醇的吸收。中药可通过干扰内源性合成胆固醇的生物合成途径中的一个或几个环节达到降胆固醇的目的,比如泽泻饮可以通过激活胆汁酸合成通路肝 X 受体 α /胆固醇 7 α -羟化酶(LXR- α /CYP7A1)促进胆固醇向胆汁酸转化,促进肠道胆固醇的代谢;并且抑制尼曼匹克蛋白(NPC1L1)的表达,以抑制胆固醇的吸收^[37]。五加科植物如三七、人参、刺五加等,其主要成分为皂苷和多糖,可通过诱导大鼠体内靶基因表达而调节胆固醇^[38]。三七皂苷 R1、人参皂苷 Re 可激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR- γ),上调胆固醇合成调控基因 LXR- α 而进一步激活 CYP46A1, CYP46A1 可将脑部胆固醇代谢为 24S-OH, 24S-OH 可影响 APP 的降解,减轻 A β 的沉积。中药黄酮类物质如黄芩茎叶总黄酮、银杏叶总黄酮、甘草黄酮、大黄素等通过抗氧化、清除氧自由基减少氧化型脂肪酸的形成,达到降胆固醇的效果^[39]。白藜芦醇是一种有很强活性的天然多酚类物质,其强抗氧化作用不仅对 AD 等老年痴呆疾病具有预防和治疗作用^[40],还能降低高脂小鼠血清总胆固醇水平,进一步增强对 AD 的治疗效果^[41]。银杏叶可用于治疗痰瘀阻滞型高脂血症,可降低血清 TC、TG、LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平^[42]。最近的 Meta 分析认为银杏叶提取物可明显改善 AD 患者的简易精神状态量表和日常生活功能量表的评分,建议用于辅助治疗 AD^[43];银杏叶提取物可通过多种机制防治 AD^[44],调节脂质可能是其机制之一。蜂王浆是由工蜂分泌的一种粘稠的浆状物质,是一种使用历史悠久的天然功能性食品,具有良好的抗衰老、降脂、降血压的效果。蜂王浆能降低由 2%高胆固醇饮食添加微量铜饮水诱发兔 AD 模型的胆固醇水平,调节脑内 ApoE 和 CYP46 基因表达,改善血脑屏障通透性,下调 β -分泌酶 1(BACE1)和晚期糖基化终产物(RAGE)的表达,增加低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP-1)和胰岛素降解酶(IDE)的表达水平,促进 A β 的降解和清除,最终减少 A β ,

此外, 蜂王浆还可通过抗氧化作用和增强神经元代谢活性, 减少神经元损失, 延缓 AD 病理改变^[45]。六味地黄丸具有补肾填精、益气补血等作用, 能降低高脂模型大鼠血清中 LDL-C 含量, 升高 HDL-C, 联合西药还能改善中轻度 AD 患者的智力情况和生活水平^[46]。当归芍药散为仲景经方, 具有疏肝健脾、活血化瘀、利水逐痰之效, 可用于治疗血脂异常痰瘀互结^[47], 实验研究^[48]显示其对 AD 具有良好的治疗效果。当归芍药散可通过改善高胆固醇血症和糖尿病等代谢障碍来防治 AD, 是防治认知功能障碍最有前景的中药复方之一^[49]。

近年来, 中药治疗脂质异常的研究已经从单纯的观察血脂变化深入到细胞、分子水平, 涉及胆固醇的合成、吸收、代谢等多个影响因素以及多个相关调控靶点, 对于中药降血脂、降胆固醇的机制有了更为深入的了解。虽然中药相比于西药药物而言, 降脂作用的强度不及西药, 但可通过多个靶点调节胆固醇代谢, 同时通过多种作用途径预防和治疗老年痴呆, 在治疗 AD 上占有一定优势, 因此, 开发防治高胆固醇血症所致 AD 的中药新药具有较好的应用前景。

5 总结与展望

高胆固醇血症是引起 AD 的重要危险因素, 本文基于高胆固醇血症与 AD 的相关性, 阐述氧化型胆固醇对 AD 的影响, 并综述中西医降胆固醇药物治疗 AD 的研究进展, 从高胆固醇血症进行探讨中医药对 AD 的防治。从中医治疗的角度思考, 中药可通过化痰、祛痰治疗高胆固醇血症, 通过整体调节胆固醇代谢来减少 27-OH 进入脑内的数量, 且能直接改善脑部胆固醇代谢, 保护中枢神经系统, 达到防治 AD 的作用。总体而言, AD 是涉及多因素、多环节、多靶点的慢性复杂病证, AD 早期与代谢障碍密切相关, 如糖代谢、脂代谢等, 高胆固醇血症引起的胆固醇代谢障碍是引发 AD 的高风险因素。根据 AD 早期代谢障碍类型不同, 从病证结合的角度, 采用中药复方辨证分型, 从整体调节来恢复体内代谢平衡, 是 AD 防治的重要策略。AD 的防治理念应由“治疗”向“预防”转变, 聚焦于疾病的早期阶段, 控制 AD 相关的主要危险因素^[50], 从中年开始进行脂质管理或许有助于降低老年患 AD 的风险。

参考文献:

[1] WU Y T, FRATIGLIONI L, MATTHEWS F E, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy

making[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 116-124.

- [2] MATTHEWS F E, STEPHAN B C, ROBINSON L, et al. A two decade dementia incidence comparison from the cognitive function and ageing studies I and II[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 1-8.
- [3] PENKE B, PARAGI G, GERA J, et al. The role of lipids and membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a comprehensive view[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(13): 1191-1212.
- [4] CUPERLOVIC-CULF M, BADHWAR A. Recent advances from metabolomics and lipidomics application in alzheimer's disease inspiring drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(3): 319-331.
- [5] ZHU T B, ZHANG Z, LUO P, et al. Lipid metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 144: 68-74.
- [6] SHINOHARA M, SATO N. The Roles of apolipoprotein E, lipids, and glucose in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1128: 85-101.
- [7] LOERA-VALENCIA R, GOIKOLEA J, PARRADO-FERNANDEZ C, et al. Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: potential novel targets for treatment [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190: 104-114.
- [8] SCHILLING S, TZOURIO C, SOUMARÉ A, et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C study: a longitudinal, population-based prospective cohort study[J]. *PLoS medicine*, 2017, 14(3): e1002265.
- [9] CHEN H, DU Y, LIU S, et al. Association between serum cholesterol levels and Alzheimer's disease in China: a case-control study[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70(4): 405-411.
- [10] POWER M C, RAWLINGS A, SHARRETT A R, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: a cohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 167-177.
- [11] MIELKE M M, ZANDI P P, SHAO H, et al. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life[J]. *Neurology*, 2010, 75(21): 1888-1895.
- [12] ETTCHETO M, PETROV D, PEDROS I, et al. Evaluation of neuropathological effects of a high-fat diet in a presymptomatic Alzheimer's disease stage in APP/PS1 mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(1): 233-251.
- [13] HU N, GAO L, JIANG Y, et al. The relationship between blood lipids and plasma amyloid beta is depend on blood pressure: a population-based cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 1-11.
- [14] MARQUES M A, KULSTAD J J, SAVARD C E, et al. Peripheral amyloid- β levels regulate amyloid- β clearance from the central nervous system[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(2): 325-329.
- [15] DOMINGUES M F, CALLAI-SILVA N, PIOVESAN A R, et al. Soluble epoxide hydrolase and brain cholesterol metabolism[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 12: 325.
- [16] MEANEY S, HEVERIN M, PANZENBOECK U, et al. Novel route for elimination of brain oxysterols across the blood-brain barrier: conversion into 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoic acid[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4): 944-951.

- [17] TESTA G, STAURENGHI E, ZERBINATI C, et al. Changes in brain oxysterols at different stages of Alzheimer's disease: their involvement in neuroinflammation[J]. *Redox Biol*, 2016, 10: 24–33.
- [18] GAMBA P, TESTA G, GARGIULO S, et al. Oxidized cholesterol as the driving force behind the development of Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 119.
- [19] GAMBA P, STAURENGHI E, TESTA G, et al. A crosstalk between brain cholesterol oxidation and glucose metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 556.
- [20] ISMAIL M A M, MATEOS L, MAIOLI S, et al. 27-Hydroxycholesterol impairs neuronal glucose uptake through an IRAP/GLUT4 system dysregulation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3): 699–717.
- [21] XUE-SHAN Z, QI W, ZHONG R, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 456: 107–114.
- [22] WANG R, LI J J, DIAO S, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's β -secretase gene transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in neurons[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 685–694.
- [23] MARQUER C, DEVAUGES V, COSSEC J C, et al. Local cholesterol increase triggers amyloid precursor protein-Bace1 clustering in lipid rafts and rapid endocytosis[J]. *Faseb J*, 2011, 25(4): 1295–1305.
- [24] ALSOLAIHIM A, BAKER S K. Statin-associated muscle symptoms [M]. Switzerland: Cham Springer International Publishing, 2020: 155–161.
- [25] CRAMER C, HAAN M, GALEA S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study[J]. *Neurology*, 2008, 71(5): 344–350.
- [26] 杨舒婷, 郭文玲. 非他汀类调脂药物的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14): 2120–2123.
- [27] DUJOVNE C A, ETTINGER M P, MCNEER J F, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(10): 1092–1097.
- [28] DALLA Y, SINGH N, JAGGI A S, et al. Potential of ezetimibe in memory deficits associated with dementia of Alzheimer's type in mice [J]. *Indian J Pharmacol*, 2009, 41(6): 262–267.
- [29] ROBINSON J G, NEDERGAARD B S, ROGERS W J, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2014, 311(18): 1870–1883.
- [30] O'CONNELL E M, LOHOFF F W. Proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) in the brain and relevance for neuropsychiatric disorders[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 609.
- [31] ADORNI M P, RUSCICA M, FERRI N, et al. Proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9, brain cholesterol homeostasis and potential implication for Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 120.
- [32] BURGESS DC, HUNT D, LI L, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: An analysis from the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1): 92–99.
- [33] ZHANG H, GAO Y, QIAO P F, et al. Fenofibrate reduces amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 transgenic mice via PPAR- α /PI3-K pathway[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2014, 38: 223–231.
- [34] GRIGORE L, NORATA G D, CATAPANO A L. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(2): 267–278.
- [35] WARD N C, WATTS G F, Eckel R H. Statin toxicity[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328–350.
- [36] 杨鸿武, 王冠, 牛璐, 等. 中药治疗和预防高胆固醇血症的作用机制及研究现状[J]. *中国预防医学杂志*, 2009, 10(11): 1038–1040.
- [37] 翟意, 潘晓叶, 吴颖昕. 泽泻饮通过调节ApoE(-/-)小鼠胆固醇代谢改善动脉粥样硬化[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(4): 472–477.
- [38] 覃琴, 冯柏林, 唐丽清, 等. 五加科植物中药对胆固醇的调节作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10): 197–204.
- [39] 鲁晓翔. 黄酮类化合物抗氧化作用机制研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2012, 33(3): 220–224.
- [40] 钱钧强, 叶因涛, 王冬, 等. 白藜芦醇治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 924–928.
- [41] SATHYA M, MOORTHI P, PREMKUMAR P, et al. Resveratrol intervenes cholesterol- and isoprenoid- mediated amyloidogenic processing of A β PP in familial Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(s1): 3–23.
- [42] 李旭星, 陈树财, 陈翠霞, 等. 银杏叶胶囊治疗痰瘀阻滞型高脂血症的临床疗效观察[J]. *北方药学*, 2019, 16(10): 4–6.
- [43] 杜荣蓉, 秦祉祎, 曲连悦, 等. 银杏叶制剂治疗阿尔茨海默病的Meta分析[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(4): 765–772.
- [44] 殷贺, 刘广志. 银杏叶提取物治疗阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. *中国医药*, 2020, 15(1): 151–154.
- [45] 潘永明. 蜂王浆对高胆固醇饮食致动脉粥样硬化和阿尔茨海默病的影响及其机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [46] 张力, 李方玲, 马丽. 六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. *世界中医药*, 2017, 12(11): 2659–2661.
- [47] 宋晓宇, 张天真, 徐薇, 等. 当归芍药散治疗血脂异常痰瘀互结证的临床观察[J]. *河北中医药学报*, 2009, 24(1): 12–13.
- [48] HUANG J, WANG X, XIE L, et al. Extract of Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits by regulating DHA metabolism in APP/PS1 mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112673.
- [49] FU X, WANG Q, WANG Z, et al. Danggui-Shaoyao-San: new hope for Alzheimer's disease[J]. *Aging and Disease*, 2016, 7(4): 502–513.
- [50] 李伟, 龚涛. 阿尔茨海默病的多维度防治[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(3): 245–247.

(编辑: 梁进权)