

膳食因素防治阿尔茨海默症的研究进展

刘亚琼^{1,2}, 程永强¹, 李娟¹, 李里特^{1,*}

(1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083; 2. 河北农业大学食品科技学院, 河北保定 071001)

摘要: 随着世界人口老龄化的日益严重, 阿尔茨海默症已成为危害老年人健康的重大疾病之一。目前, 与生活方式相关的因素如膳食营养、运动在阿尔茨海默症的预防和治疗上引起了人们的广泛关注, 大量体内外实验表明, 膳食营养干预在防治阿尔茨海默症方面具有重要的意义。本文主要从植物多酚、维生素、脂肪酸及饮食结构等方面综述近年来膳食因素在该疾病防治中的研究进展情况。

关键词: 膳食因素; 阿尔茨海默症

Research Progress on Dietary Factors on Prevention of Alzheimer Disease

LIU Ya-qiong^{1,2}, CHENG Yong-qiang¹, LI Juan¹, LI Li-te^{1,*}

(1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China;

2. College of Food Science and Technology, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is one of the most serious threats to human health, especially in aged societies. At present, lifestyle-related factors such as diet and exercise on the prevention and treatment of AD have received increasing attention. A number of *in vivo* and *in vitro* studies have shown that dietary intervention possesses an important role in the onset of human AD. In this paper, the recent findings regarding nutrition, including plant polyphenols, vitamins, fatty acids and diet structure, as the possible prevention effect on AD, were discussed.

Key words: dietary factor; Alzheimer's disease

中图分类号: R151.4; R742

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2009)11-0256-06

随着世界人口老龄化趋势日益严重, 阿尔茨海默氏症(Alzheimer disease, AD)已成为危害老年人健康的重大疾病之一, 由于此病常发生在65岁以上老年人身上, 所以亦称为老年痴呆症。据统计, 目前全世界已有超过2600万名阿尔茨海默症患者, 一项最新研究报告预计, 到2050年, 阿尔茨海默氏症患者人数将增至1.06亿, 其中亚洲的阿尔茨海默氏症患者将达到6280万人。也就是说, 在40年后, 全球每85个人中就将有一人患上老年痴呆症^[1]。

AD是一种不可逆的慢性神经退行性变性疾病, 其临床表现为记忆力减退、认知功能障碍、时空定向障碍、行为异常和社交障碍。通常病情呈进行性加重, 逐渐丧失独立生活能力, 严重影响患者的生存状况和生活质量。由于AD的发病机制尚不明了, 目前临床上缺乏特效的治疗药物, 而且现有药物的毒副作用及高昂的医疗费用和护理压力给个人、家庭和社会造成了沉重的经济和精神负担, 据2003年世界卫生组织报告的疾病总

体负担估计, 痴呆疾病的负担相当于60岁以上残疾人的11.2%, 高于脑卒中、心血管和所有类型的肿瘤。因此寻求有效预防和治疗AD的方法一直以来都是该领域的研究热点。近年来, 一些研究发现, 多靶点预防和治疗AD可能会比单一药物治疗更为有效。大量研究显示, 膳食成分及饮食结构在AD症预防和治疗中发挥着重要作用, 本文将从植物多酚、脂肪酸、维生素和地中海式饮食结构四个方面综述近年来膳食因素对该疾病的防治研究进展。

1 植物多酚

多酚是一类存在于植物、水果、蔬菜中的植物次生代谢物质, 在橄榄油、红酒和茶中含量丰富。多酚类化合物被证实可在体内外均具有强烈的抗氧化作用, 可预防或减少自由基氧化所造成的损害, 近年来, 大量研究表明氧化和炎症是导致AD的重要病因之一。目前多酚类抗氧化剂对神经退行性疾病如AD等的研究非常

收稿日期: 2008-09-18

作者简介: 刘亚琼(1972-), 女, 博士研究生, 研究方向为功能性食品。E-mail: lyqcau@126.com

* 通讯作者: 李里特(1948-), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品科学与营养工程。E-mail: llt@cau.edu.cn

广泛, 其中研究较多的有茶多酚、姜黄素及异黄酮类物质。

1.1 茶多酚

茶是世界三大饮料之一, 在中国、日本等亚洲国家的饮食文化中占有重要地位, 它含有多种生物活性成分, 茶多酚是其中最重要的一种, 它在茶叶中的含量一般为 15%~20%, 主要由五种儿茶素及其衍生物构成(图 1)。它们不仅可直接作为自由基清除剂, 而且还可通过转录因子活化和抗氧化酶等途径发挥间接的抗氧化作用^[2-3]。近年来, 儿茶素及其衍生物在心血管疾病、癌症、糖尿病以及神经退行性疾病方面的预防作用引起了人们的广泛兴趣^[4-5]。

在茶多酚中没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)含量最高, 占茶多酚含量的 25%~40%, 是茶多酚最主要的生物学活性来源。EGCG 对神经元的保护作用主要是通过细胞实验和动物实验获得的。 β 样淀粉蛋白(A β)在神经系统中的过量沉积是 AD 患者的显著特征, 它对神经元的毒性是 AD 的重要病理因素之一。Levites 等^[6]通过研究人类成神经细胞瘤 SHSY5Y 细胞和大鼠成纤维细胞瘤 PC1₂ 细胞发现: EGCG(1mmol/L)会使产生非淀粉样变性的可溶性 APP(sAPP)的表达水平提高, 减少具有神经毒性作用的 A β 的产生。另外, 细胞实验还显示 EGCG 对 A β 造成的神经元损害具有抑制作用, 如它可显著抑制 A β 引起的 nAChRs 损伤, 对抗 A β 诱导的神经毒性, 激活烟碱受体, 特别是 α 3、 α 7-受体亚型介导的神经保护作用, 从而减慢 AD 的早期病程^[7]。此外, EGCG 对不同细胞体系的氧化诱导损伤均具有较好的抑制效果。如 EGCG 能显著降低 H₂O₂ 造成的小鼠大脑皮层神经细胞凋亡, 提高细胞生存率, 减少氧自由基所致神经细胞内 A β ₁₋₄₀ 的产生和积聚, 保护神经细胞^[8]; 在以小鼠胚胎海马神经元建立的细胞损伤模型中, 将 EGCG 加入 \cdot OH 损伤的海马神经元中, 神经元的形态结构基本保持完整, 细胞破裂产生的细胞碎片以及突起断裂程度明显少于损伤对照组, MDA 生成量显著减少, 说明 EGCG 对 \cdot OH 损伤的海马神经元有明显保护作用, 原因可能与 EGCG 清除 \cdot OH 抑制脂质过度氧化有关^[9]。

不仅如此, EGCG 在动物体内实验中也显示出较好的神经保护作用。用含 63% EGCG 的茶多酚处理雄性 Wistar 鼠 26 周后可显著减少测验中因 A β 诱导产生的参照记忆错误次数和工作记忆错误次数, 降低海马区 40% 的脂质过氧化, 抑制皮质 42% 和海马区 50% 的活性氧产生。与对照溶剂组相比, 茶多酚组显著降低了脂质过氧化水平, 其中血浆中降低了 24%, 海马区降低了 25%, 活性氧在海马中和皮质中分别减少了 23% 和 41%, 表明长期的绿茶儿茶素处理可通过提高大脑的抗

氧化能力对 A β 诱导的认知障碍产生预防效果^[10]。另一项动物实验中按每天 20mg/kg 的 EGCG 剂量, 给 APP 过表达的瑞典突变小鼠 Tg2576 腹腔连续注射 60d, 结果发现 EGCG 明显地降低了小鼠脑内 A β 的表达水平, 同时使产生可溶性淀粉样蛋白的 α -分泌酶活性提高了 32%, 并且 EGCG 还抑制了由 Tg2576 小鼠原代培养的神经元细胞中 A β 的产生^[11]。

此外, EGCG 还具有螯合金属离子(Fe²⁺、Cu²⁺)、抑制小胶质细胞活化等多种作用^[5,12], 保护和抑制神经元损害。

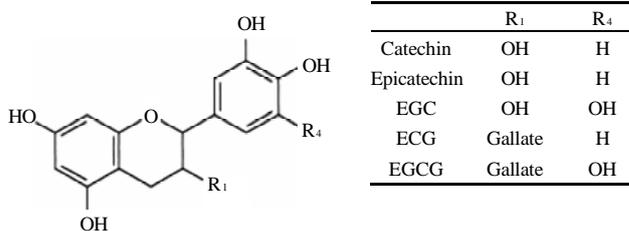


图 1 儿茶素及其衍生物的化学结构

Fig.1 Chemical structures of catechin and their derivatives

1.2 姜黄素

姜黄素(curcumin)是从草本植物姜黄的根茎中提取的一种酚类色素, 是咖喱、芥末中的主要黄色色素, 被广泛用于调味剂、食品色素及中草药, 其化学结构见图 2。现代药理研究表明, 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗血管粥样硬化、保护肝肾等多种药理作用, 姜黄素具有邻二羟基基团, 在抗氧化过程中会产生稳定性很好的醌类物质, 因此具有很强的清除自由基活性, 表现出优越的抗氧化活性。

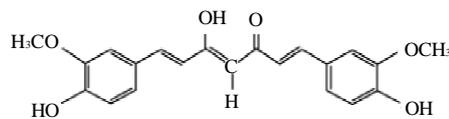


图 2 姜黄素的化学结构

Fig.2 Chemical structure of curcumin

姜黄素可抑制因氧化造成的神经元损伤。NO 是氧自由基的一种, 也是一种神经信使分子, 过量的 NO 会启动神经毒性级联反应从而导致神经元细胞死亡。细胞实验显示: 10 μ mol/L 的姜黄素干预可显著抑制脂多糖激活的小胶质细胞 NO 的产生和 iNOS 蛋白的表达, 有效预防炎症反应造成的神经元损伤^[13]。动物实验也表明, 膳食摄取姜黄素可抑制 A β 诱导的神经细胞的氧化损伤和突触素丢失, 预防 A β 诱导的空间记忆障碍, 减少 A β 沉积, 抑制与神经毒性相关的细胞因子和小胶质细胞活化, 具有与非甾体抗炎药布洛芬相似的药效^[14-15]。

Garcia-Alloza 等^[16]利用体内多光子显微镜证明了姜黄素可以通过受试动物的血脑屏障,从而清除和减少 A β 斑块,并在一定程度上逆转营养不良型树突的结构改变。另外,金属离子在大脑中的积累会诱导 A β 蛋白积聚并产生神经毒性, Baum 等^[17]发现姜黄素易与氧化还原活跃的 Fe²⁺ 和 Cu²⁺ 结合,抑制金属诱导的 NF-kappaB 因子的活性进而防止 A β 蛋白毒性和抑制炎症伤害。Pan 等^[18]的研究表明,姜黄素可明显改善 AD 模型鼠的记忆力,减少海马区的神经病理学改变,并通过提高凋亡抑制基因 Bcl-2 水平抑制 AlCl₃ 诱导的 PC12 细胞的凋亡。流行病学调查的初步证据表明,食用富含姜黄素的咖喱可能有助于防止非痴呆亚洲老人的认知功能减退^[19]。

总之,姜黄素在预防与 AD 相关的氧化应激、炎症和神经毒性方面表现出良好的效果,与药物相比毒性小,作用时间长,但目前还局限于细胞和动物实验,流行病学证据缺乏,还需做深入的研究和论证。

1.3 大豆异黄酮

近年来,国内外研究发现,植物雌激素可改善大脑功能,降低或延缓 AD 的发生。其中染料木黄酮(genistein)和大豆苷元(daidzein)是研究最多的两种异黄酮。由于 Genistein 和 Daidzein 分子结构中均含有酚羟基,可作为供氢体与自由基反应从而终止自由基的连锁反应,阻止氧自由基导致的脂质过氧化及蛋白质和 DNA 氧化损伤,对因氧化而导致的神经退行性病变如 AD 具有一定的防治作用。体外细胞实验显示:100pmol/L 的 Genistein 可显著减少铁诱导的硫代巴比妥酸反应产物,并提高 SOD 水平,表明 Genistein 具有抑制铁诱导的皮层神经细胞的脂质过氧化的作用^[20]。此外,不同浓度的 Genistein 对神经元的保护作用机制也有所不同,在 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的海马神经元细胞凋亡实验中,100nmol/L 浓度的 Genistein 对神经元的保护作用主要经由雌激素受体介导途径,而 40 μ mol/L 浓度的 Genistein 的神经保护作用主要是由其抗氧化作用介导的^[21]。

动物实验证明 Genistein 和 Daidzein 能通过血脑屏障到达大脑^[22],从而发挥其神经元保护作用。Lund 等^[23]发现摄食富含植物雌激素饲料的雌性大鼠视觉空间记忆能力要优于进食不含植物雌激素饲料雌性大鼠,但对雄性大鼠作用却相反。并且植物雌激素处理组的雄性大鼠脑部多个区域如额叶皮质、下丘脑和小脑中的植物雌激素浓度显著高于对照组,其参考记忆能力下降可能与额叶中神经保护因子 CALB 水平降低和炎症因子 COX-2 水平增加有关。Lephart 等^[24]的实验也证明摄食大豆异黄酮可使受试动物血浆中异黄酮水平显著增高,明显改善其学习、记忆及焦虑行为。染料木黄酮可降低去卵巢后大鼠基底前脑 NOS 阳性神经元数目,减少一氧化氮生成所产生的神经元毒性作用,预防由此而导致的学习记忆

障碍^[25]。据此,植物雌激素在改善更年期后女性的学习记忆能力,防治绝经期后老年性痴呆方面有潜在的应用前景。

此外,大豆异黄酮还可显著降低高胆固醇血症大鼠脑中乙酰胆碱酯酶的活性^[26],有效改善 D-半乳糖和三氯化铝诱导的 AD 小鼠的学习和记忆能力^[27]。与其他膳食成分相比,大豆异黄酮来源丰富、价廉,大豆食品深受人们喜爱,有待于进一步研究和开发利用。

除上述物质外,单宁酸、阿魏酸、槲皮素、山奈酚等其他多酚类物质也具有不同程度的神经保护作用,这些植物多酚主要存在于果蔬、谷物之中,是人们膳食结构中的重要组成部分,易于获取和长期食用,因此合理摄取和利用将有助于 AD 的预防和治疗。

2 脂肪酸

正如人体其他器官一样,大脑对人们摄取的食物成分也是相当敏感的。研究表明,占大脑干重约 60% 的成分是脂肪^[28],膳食脂肪会直接影响到人体细胞膜的结构和组成^[29-30]。但是不同类型的膳食脂肪对人体健康有着截然不同的作用,饱和脂肪会导致学习和记忆障碍,而多不饱和脂肪酸则有助于改善认知功能。多不饱和脂肪酸由 ω -3 系列和 ω -6 系列脂肪酸组成,其中 ω -3 系列脂肪酸对认知功能的改善研究得最为广泛。食物中 ω -3 脂肪酸主要包括 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。其中 ALA 主要存在于植物油料种子中,并可以在人体内转化成 EPA 和 DHA,但转化率不到 6%^[31]。EPA 和 DHA 在深海鱼类的脂肪里含量丰富。EPA 主要参与构成胆固醇酯、甘油三酯和磷脂;DHA 则参与构成磷脂,它在大脑皮层、视网膜和睾丸中浓度较高。大脑中约有 20% 的脂肪是由 ω -3 和 ω -6 脂肪酸构成,由于在人体内不能合成,必须依赖食物供给。

许多研究表明,DHA 和 EPA 与神经元的诸多功能包括神经传递、膜的流动性、离子通道和酶的调控及基因表达等有密切关系^[32]。神经元细胞膜脂质的稳定性是防止突触可塑性损失、细胞死亡和神经功能衰退的基础,脑中脂质的合成和代谢异常均会导致神经元细胞膜调节功能紊乱甚至神经元衰退。 ω -3 和 ω -6 脂肪酸通过改变膜的组成从而影响其功能和稳定性。而饱和脂肪酸在神经元细胞膜上的积累却会增加膜的刚度和厚度,影响其流动性。一些研究证明,富含 DHA 的食物确实能够减少临床前转基因 AD 模型鼠和 A β 诱导模型鼠脑中 A β 的生成,改善认知功能^[33-35]。但最近的一项研究发现, ω -3 脂肪酸并不能改善转基因 AD 模型鼠的认知能力^[36]。

人类很早就发现 AD 的发生与体内脂类代谢缺陷有

关。有研究表明认知功能减退与红细胞膜中 n-3/n-6 脂肪酸比率呈负相关^[37]。并且, AD 患者血液中 ω -3 脂肪酸水平较正常人低, 但原因不明。最近, 一些流行病学研究显示摄食较多的鱼和 ω -3 脂肪酸与认知功能减退和痴呆的发生存在负相关关系^[38-40]。尽管多数研究对多不饱和脂肪酸尤其是 ω -3 脂肪酸可降低 AD 发生的风险持肯定态度, 但二者之间的相关性及其病理原因还需进一步验证。

3 维生素

氧化应激是 AD 发病机制中重要因素之一, 大脑是一个耗氧量大的器官, 含有较多的易氧化脂质和过渡金属离子, 很容易遭受氧化应激带来的损害。人们在 AD 患者脑组织中发现了较高水平的氧化蛋白、糖基化终产物(AGEs)、4-羟基壬烯醛衍生物及脂质过氧化产物, 因此补充抗氧化剂可能会有助于延缓 AD 的发病进程。VE 和 VC 是人们日常膳食中接触较多的抗氧化剂, 近年来, 关于维生素改善 AD 患者认知能力方面的研究也广受关注。

研究表明, VE 是维持大脑正常功能所必需的脂溶性抗氧化剂, 它不仅能抑制脂质过氧化反应, 保护细胞膜免受自由基攻击与过氧化损伤, 还可通过其抗氧化作用减少 A β 蛋白的沉积和形成, 使大脑免受神经毒害^[41-42]。VC 是人体血液、脑脊液及中枢神经系统中另一种主要的亲水性抗氧化剂, 它在脑脊液中的正常浓度大约是 200 μ mol/L^[43], 是血液中 VC 浓度的 3 倍多^[44], 与正常人相比, AD 患者脑脊液中的 VC 浓度较低。研究发现, VC 的存在不仅能显著增加 VE 的抗氧化性, 还可以通过与 VE 的自由基反应, 使 VE 恢复为还原型 VE, 预防可能产生的 VE 的促氧化作用^[45]。

细胞实验发现, VC、VE 能够明显提高体外缺氧损伤神经细胞的抗氧化能力, 对大脑神经细胞的缺氧损伤恢复有促进作用, 其作用强度依次为: VC+VE > VE > VC。表明 VC 和 VE 具有协同作用^[46]。另外, 流行病学研究也证明维生素在预防 AD 症方面具有一定的效果。如每天补充 2000IU 的 VE 持续两年可以延缓中度 AD 患者的病情发展^[47]; AD 患者每天补充 400IU 的 VE 和 1000mg VC 并持续 1 个月能显著提高两种维生素在脑脊液和血液中的浓度, 使 VC 浓度恢复到正常水平, 干预后患者脑脊液和血液中的脂蛋白对体外氧化剂的敏感性显著降低。但仅补充 VE 的患者脑脊液和血液中的 VE 浓度虽然也明显提高, 其脂蛋白的氧化敏感性却无变化^[48]。来自 Cathe 县的流行病学调查发现: 同时补充 VE(400 IU/d)和 VC(500mg/d)可降低 AD 的发生风险和死亡率, 而 VE、VC、多种维生素或维生素 B 族单独补充均没有类

似的效果^[49]。

尽管, 许多研究认为 VC、VE 对 AD 具有预防作用, 但也有些研究得出了相反的结论。在 Honolulu-Asia Aging Study 的项目中, 2459 名 45~68 岁的日裔美籍男性参加了以社区为基础的前瞻性研究, 结果显示: 最初为非痴呆的人群, 在近十年的跟踪调查中, 有 235 例死于痴呆(其中 102 例 AD, 38 例 AD 和脑血管疾病, 44 例血管性痴呆), 膳食调查发现 β -胡萝卜素、黄酮、VE+VC 与痴呆的发生风险并无相关性, 中年时摄入抗氧化剂并不会降低老年后痴呆发生的风险^[50]。类似地, 一项有 2969 名 65 岁及以上老人参与的膳食调查研究也显示: VE 和 VC 单独或结合补充不能降低 AD 发生的风险^[51]。

除 VE、VC 外, 其他维生素如 VB₁₂、叶酸等也与 AD 的发病机制有关, 缺乏其中任何一种均会造成严重的精神障碍, 如精神错乱、记忆力丧失等; 研究发现: 叶酸缺乏和低水平不仅与 AD 有关, 与所有类型的痴呆发生均有关系^[52]。鉴于目前的研究还存在不一致的地方, 维生素与认知能力的关系还有待于进一步澄清。

4 地中海式饮食结构

欧洲地中海是世界著名的长寿地区之一, 这与该地区特有的饮食结构——“地中海式饮食”密切相关。1990 年, 世界卫生组织(WHO)向人们提倡“地中海式饮食”, 即含高碳水化合物和低脂肪的食品。地中海式饮食的典型特征是以蔬菜、豆类、水果和谷物为主, 摄入橄榄油之类的不饱和性脂肪酸和较少的饱和脂肪酸, 适量地多进食鱼类, 少量食用乳制品、肉类及家禽, 并适量饮用葡萄酒。流行病学研究发现地中海式饮食对预防和延缓 AD 等神经系统疾病具有良好的效果。

最近, 哥伦比亚大学在纽约进行一项以社区为单位的地中海饮食干预的远景调查, 在 2258 名多种族被调查者中, 饮食结构越接近地中海饮食的人患 AD 的风险越低, 认知能力减退越慢; 反之则风险越高, 并且饮食与患病率呈明显的剂量效应趋势, 同时该项研究还发现地中海饮食对不同种族的人群均具有同样的效果^[53]。此外, 多种营养素干预还具有抵抗受试大鼠脑中 A β 毒性的作用, 可减少淀粉样蛋白和神经功能障碍^[54-55]。

地中海式饮食降低 AD 风险的作用推测是与食物中所含有的丰富抗氧化剂如 VC、VE、多酚、黄酮、不饱和脂肪酸等分不开的。多种营养素间的协同和竞争作用使得全面膳食模式比单一营养素更有利于肌体的健康。

综上所述, 膳食因素在 AD 的预防和治疗中扮演着重要角色, 但膳食成分对该种疾病的作用机制及大样本的流行病学调查还有待于进一步的深入研究。“饮食

者,人之命脉也。“明代李时珍对膳食营养的健康作用所做的高度概括至今仍具有重要的现实指导意义,“合理膳食,科学营养”永远是人类预防疾病、健康生存的重要基石和终极目标。

参考文献:

- [1] BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLER-GRAHAM K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's and Dementia*, 2007, 3(3): 186-191.
- [2] HIGDON J V, FREI B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2003, 43: 89-143.
- [3] WISEMAN S A, BALENTINE D A, FREI B. Antioxidants in tea[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1997, 37: 705-718.
- [4] WEINREB O, MANDEL S, AMIT T, et al. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15: 506-516.
- [5] LI R, HUANG Y G, FANG D, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation and protects against inflammation-mediated dopaminergic neuronal injury[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 78: 723-731.
- [6] LEVITES Y, AMIT T, MANDEL S, et al. Neuroprotection and neurorescue against A toxicity and PKC-dependent release of nonamyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. *FASEB J*, 2003, 17: 952-954.
- [7] 田建英, 官志忠, 袁万斌, 等. $\alpha 3$ 、 $\alpha 7$ -nAChRs 缺损 AD 模型的建立及茶多酚的干预[J]. *宁夏医学院学报*, 2004, 26(6): 394-395.
- [8] 杨曙, 朱纲华, 谢鼎华. EGCG 对氧自由基引起的神经细胞内 β 淀粉样蛋白沉积影响初步研究[J]. *医学临床研究*, 2007, 24(7): 1065-1067.
- [9] 杨浩, 李静雯, 罗娜, 等. EGCG 对羟自由基损伤小鼠胚胎海马神经元的保护作用[J]. *动物医学进展*, 2005, 26(9): 69-73.
- [10] HAQUE A M, HASHIMOTO M, KATAKURA M, et al. Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by $A\beta_{1-40}$ in rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19: 619-626.
- [11] REZAI-ZADEH K, SHYTLE D, SUN N, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 8807-8814.
- [12] MANDEL S A, AVRAMOVICH-TIROSH Y, REZNICHENKO L, et al. Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection[J]. *Neurosignals*, 2005, 14: 46-60.
- [13] 杨开艳, 顾建兰, 施建华, 等. 姜黄素对脂多糖激活的小胶质细胞诱导型一氧化氮合酶表达的抑制作用[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2007, 17(2): 105-110.
- [14] FRAUTSCHY S A, HU W, KIM P, et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 993-1005.
- [15] COLE G M, MORIHARA T, LIM G P, et al. NSAID and antioxidant prevention of Alzheimer's disease: lessons from *in vitro* and animal models[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1035: 68-84.
- [16] GARCIA-ALLOZA M, BORRELLI L A, ROZKALNE A, et al. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model[J]. *J Neurochem*, 2007, 102: 1095-1104.
- [17] BAUM L, NG A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2004(6): 367-377.
- [18] PAN R, QIU S, LU D X, et al. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice[J]. *Chinese Medical Journal*, 2008, 121: 832-839.
- [19] NG T P, CHIAM P C, LEE T, et al. Curry consumption and cognitive function in the elderly[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164: 898-906.
- [20] HO K P, LI L, ZHAO L, et al. Genistein protects primary cortical neurons from iron-induced lipid peroxidation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 247: 219-222.
- [21] ZENG H Y, CHEN Q, ZHAO B L. Genistein ameliorates β -amyloid peptide (25-35)-induced hippocampal neuronal apoptosis[J]. *Free Radical Biol Med*, 2004, 36(2): 180-188.
- [22] GAMACHE P H, MAHER T J, SETCHELL K D R, et al. The transfer of non-steroidal dietary estrogens into brain[J]. *Soc Neurosci Abstr*, 1996, 22: 1967.
- [23] LUND T D, WEST T W, TIAN L Y, et al. Visual spatial memory is enhanced in female rats (but not in males) by dietary soy phytoestrogens[J]. *BMC Neurosci*, 2001, 2: 20.
- [24] LEPHART E D, WEST T W, WEBER K S, et al. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2002, 24: 5-16.
- [25] 朱建华, 郭开华, 徐杰. 金雀异黄酮对去卵巢大鼠基底前脑一氧化氮合酶神经元的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(5): 36-37.
- [26] LIU Y Q, XIN T R, LU X Y, et al. Memory performance of hypercholesterolemic mice in response to treatment with soy isoflavones[J]. *Neurosci Res*, 2007, 57: 544-549.
- [27] 杨红, 陈伟强, 赵宇红, 等. 大豆异黄酮活性组分对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中草药*, 2005, 36(6): 885-886.
- [28] O'BRIEN J S, SAMPSON E L. Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin[J]. *J Lipid Res*, 1965, 6: 537-544.
- [29] BOURRE J M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients[J]. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10: 386-399.
- [30] CLANDININ M T, SUH M, HARGREAVES K. Impact of dietary fatty acid balance on membrane structure and function of neuronal tissues[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1992, 318: 197-210.
- [31] SALEM N J R, WEGHER B, MENA P, et al. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants[J]. *PNAS*, 1996, 93: 49-54.
- [32] YOUNG G, CONQUER J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders[J]. *Reprod Nutr Dev*, 2005, 45: 1-28.
- [33] HASHIMOTO M, HOSSAIN S, SHIMADA T, et al. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats[J]. *J Neurochem*, 2002, 81: 1084-1091.
- [34] COLE G M, LIM G P, YANG F, et al. Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions[J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26: 133-136.
- [35] OKSMAN M, IIVONEN H, HOGYES E, et al. Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23: 563-572.
- [36] ARENDASH G W, JENSEN M T, SALEM N J R, et al. A diet high in omega-3 fatty acids does not improve or protect cognitive performance in Alzheimer's transgenic mice[J]. *Neuroscience*, 2007, 149: 286-302.
- [37] HEUDE B, DUCIMETI RE P, BERR C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membrane: the EVA study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77: 803-808.
- [38] MORRIS M C, EVANS D A, BIENIAS J L, et al. Consumption of

- fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2003, 60: 940-946.
- [39] KALMIJN S, VAN BOXTEL M P J, OCKE M, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age[J]. Neurology, 2004, 62: 275-280.
- [40] VAN GELDER B M, TIJHUIS M, KALMIJN S, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen elderly study[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85: 1142-1147.
- [41] CONTE V, URYU K, FJIMOTO S, et al. Vitamin E reduces amyloidosis and improves cognitive function in Tg2576 mice following repetitive concussive brain injury[J]. J Neurochem, 2004, 90: 758-764.
- [42] BUTTERFIELD D A, YATIN S M, LINK C D. *In vitro* and *in vivo* protein oxidation induced by Alzheimer's disease amyloid beta-peptide (1-42)[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 893: 265-268.
- [43] REIBER H, RUFF M, UHR M. Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate[J]. Clin Chim Acta, 1993, 217: 163-173.
- [44] RICE M E. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain [J]. Trends Neurosci, 2000, 23: 209-216.
- [45] STOCKER R. Lipoprotein oxidation: mechanistic aspects, methodological approaches and clinical relevance[J]. Curr Opin Lipidol, 1994, 5(6): 422-433.
- [46] 白绍蓓, 黄国伟, 常红, 等. VC、VE 及其联合作用对体外缺氧损伤大脑神经细胞抗氧化能力的影响[J]. 天津医科大学学报, 2004(1): 57-59.
- [47] SANO M, ERNESTO C, THOMAS R G, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: The Alzheimer's disease cooperative study[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1216-1222.
- [48] KONTUSH A, MANN U, ARLT S, et al. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease[J]. Free Radical Biol Med, 2001, 31: 345-354.
- [49] ZANDI P P, ANTHONY J C, KHACHATURIAN A S, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache county study[J]. Arch Neurol, 2004, 61: 82-88.
- [50] LAURIN D, MASAKI K H, FOLEY D J, et al. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia aging study[J]. Am J Epidemiol, 2004, 159: 959-967.
- [51] GRAY S L, ANDERSON M L, CRANE P K, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults[J]. JAGS, 2008, 56: 291-295.
- [52] WANG H X. Vitamin B₁₂, folate, and Alzheimer's disease[J]. Drug Dev Res, 2002, 56: 111-122.
- [53] SCARMEAS N, STERN Y, TANG M X, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2006, 59: 912-921.
- [54] VAN DER BEEK E M, KUIPERS A A M, LEENDERS I, et al. Dietary intervention improves cholinergic function[J]. Soc Neurosci Abstr, 2006, 467: 13.
- [55] BROERSEN L M, DE WILDE M C, KUIPERS A, et al. Reduced beta-amyloid plaque burden and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice following multi-nutrient dietary intervention[J]. Soc Neurosci Abstr, 2007, 157: 16.