

食源性抗氧化剂在神经退行性疾病中的研究进展

Progress of foodborne antioxidant in neurodegenerative diseases

吕兆良¹ 许宙¹ 文李¹ 俞惠新² 张莉² 程云辉¹

LV zhao-liang¹ XU Zhou¹ WEN li¹ YU hui-xin² ZHANG Li² CHENG yun-hui¹

(1. 长沙理工大学化学与生物工程学院, 湖南 长沙 410076; 2. 江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063)

(1. College of Chemistry and Biology Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha, Hunan 410076, China; 2. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi, Jiangsu 214063, China)

摘要:神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDs)是由神经元丧失所引起,随着时间的推移而恶化,最终形成功能障碍。大量研究表明一些神经退行性疾病机制与氧化过程以及自由基损伤有关联。近年来已有食源性抗氧化剂如维生素、类黄酮和其他多酚类、多糖类和皂苷类等用于NDs预防治疗的报道。文章阐述NDs与氧化应激的关系,并综述食源性抗氧化剂对NDs的预防作用。

关键词:食源性抗氧化剂;氧化应激;神经退行性疾病;神经保护

Abstract: Neurodegenerative diseases (NDs) are caused by the loss of neurons, and worsen with the passage of time, to result in dysfunction. A large number of studies have found most neurodegenerative diseases had associations with the oxidative process and free radical damage. In recent years, foodborne antioxidants such as vitamin, flavonoids and other polyphenolics, polysaccharides and saponins are used in the prevention and treatment of the NDs. This review indicates the relationship between oxidative stress and NDs, and focuses on the role of various foodborne antioxidants in the prevention of neurodegenerative diseases.

Keywords: oxidative stress; foodborne antioxidant; neurodegenerative diseases; neuroprotection

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDs)包括阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)、亨廷顿氏舞蹈症(huntington's disease, HD)、帕金森症(parkinson's disease, PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和中风(stroke)等,严重危害老年人的身体健康和生活质量。这些疾病的发病机制虽各不相同,但都是由于患

者的神经元受损而导致功能损伤(如记忆障碍、动作失调,出现不可控制的颤搐等)^[1]。并且研究^[2]发现,氧化应激产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导细胞的凋亡和NDs的病因也有着一定的关系。食源性抗氧化剂主要包含维生素、类黄酮和多酚类、多糖类和皂苷类。因其来源丰富、天然无毒,且在人类正常饮食中就能摄取,所以在NDs预防保护方面越来越受到人们的青睐。文章阐述了NDs的发病机制与氧化应激的关系,综述了近年来国内外有关食源性抗氧化剂对NDs预防与治疗作用的报道。

1 氧化应激与神经退行性疾病

氧化应激是指机体ROS(如超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等)过多产生或是因为衰老等原因诱导的机体抗氧化能力下降,ROS清除不足而导致的活性氧在体内增多并引起细胞氧化损伤的病理过程^[3]。NDs是由神经元丧失所引起,随着时间的推移而恶化,最终形成记忆障碍、动作失调等功能损伤的病症。越来越多的研究表明NDs的发病机制和氧化应激有着一定的关系。如在AD患者的大脑中,氧化会损伤脂质和蛋白质,抗氧化酶的活性也会减少,且氧化应激也会损伤AD相关的突触^[4]。此外,AD患者中 β -淀粉样蛋白肽(amyloid β -peptide, A β)片段的存在和氧化应激导致的线粒体内耗氧量的积累和电子传输链活动的减少也有很大的联系^[5]。而在HD患者大脑相应退变区的氧化性损伤产物水平显著升高,而且在相应的动物模型中也观察到自由基产物的增加,这表示氧化应激在该疾病中被当作细胞死亡信号级联通路的触发因素或中继站^[6]。大量关于PD患者脑组织的检测表明ROS和神经细胞的退化有关;这也被蛋白质氧化水平、脂质过氧化的增加以及GSH的消耗和DNA的损伤所证实^[7]。ALS患者大脑皮层上的运动神经元退化,在脑干和脊髓中的运动神经元含量较低,这种运动神经元退化是由细胞内的氧化应激诱导,可使线粒体发生损伤,并导致

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:31171627, 31071523);“十二五”国家科技支撑计划(编号:2012BAD34B02)

作者简介:吕兆良(1987—),男,长沙理工大学在读硕士研究生。

E-mail: lvzhaolianghn@163.com

通讯作者:程云辉

收稿日期:2014-11-29

运动神经元细胞凋亡性死亡^[1]。染色体上的早老素-1,会促进 A β 的沉积、损伤线粒体,引起氧化应激和钙稳态失调,使神经细胞更易发生凋亡,最终导致老年痴呆^[8]。Radak Z 等^[9]研究表明过多的 ROS 使得认知功能障碍老鼠大脑中的蛋白质发生氧化,并导致氧化改性的蛋白质的积累,最终使得神经细胞退化和认知功能的损害。在中风患者中,ROS 会导致组织损伤,直接参与细胞中蛋白质、脂类和 DNA 的破坏,或者间接扰乱正常的细胞信号和基因调控^[2]。

2 食源性抗氧化剂与神经退行性疾病

抗氧化剂是一类能有效阻止或延缓自动氧化的物质, Halliwell^[10]将抗氧化剂定义为在相对可氧化底物(糖类、脂质、DNA 或蛋白质)更低浓度下,能有效延缓或阻止底物发生氧化反应的物质。在食品加工领域,抗氧化剂被定义为能够推迟、延缓或者预防由于氧化引起的食品败坏或风味劣化的物质^[11];而在生物学领域,抗氧化剂通常被认为是能够干扰自由基连锁反应的引发及扩散过程,并抑制自由基反应过程的任何一种物质^[12]。抗氧化剂不仅可延缓或抑制氧化引起的食品败坏或风味劣化,还可通过清除自由基来抑制生物体内自由基参与的过氧化反应。自由基也正是引起 NDs 的主因之一^[2,6,7,9,13]。食源性抗氧化剂来源于常见食物,不仅安全、无毒,并能通过清除自由基以及提高抗氧化物酶的活性来保持氧化还原平衡,现已发现维生素、类黄酮、多糖类、皂苷类、活性肽等食源性抗氧化剂在 NDs 的预防与治疗方面具有一定的效果。

2.1 维生素

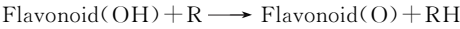
2.1.1 V_C V_C 主要可从果蔬类食物中获得。它在细胞内具有高度生物利用率,是最重要的水溶性抗氧化剂之一。Agus DB 等^[14]报道表明 V_C 能有效地清除多种 ROS,它以氧化形态通过葡萄糖转运蛋白跨越血脑屏障,以抗坏血酸的形式保留在大鼠大脑组织中。在免脊髓缺血再灌注损伤模型中,预先静脉注射 V_C 对其损伤有较好的保护作用^[15]。V_C 和牛磺酸联合作用能提高铅暴露大鼠海马组织中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性和 NO 水平,并能够改善其学习记忆能力^[16]。

2.1.2 V_E V_E 是一类亲脂性的酚类化合物,包括生育酚和生育三烯酚类,主要从小麦胚芽、大豆、菜油、鱼肝油等食物中获得。人体内 V_E 主要以生育酚的形式存在,其抗氧化活性依赖于二乙酰醇环上羟基的氢原子的供给能力,关于 V_E 在 NDs 中的作用也都集中在生育酚类别中^[17]。在 AD 小鼠模型中发现,在 AD 病理变化形成之前,增加维生素 E 的摄入能够抑制脂质过氧化,有效降低 A β 的水平,减少老年斑的形成^[18]。 α -生育酚能抑制微管相关蛋白(tau 蛋白)的过度表达,减少金属羰基化合物和 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)的生成,明显抑制 tau 蛋白诱导的神经毒性^[19,20]。

2.2 类黄酮

类黄酮是从高等植物中分离的多酚类物质,主要从果

蔬、谷物等食物中获得。类黄酮清除自由基能力是因为类黄酮的还原势低于氧自由基和超氧化物自由基的,在热力学上,类黄酮能还原高氧化态自由基^[21],这一反应通过提供氢离子实现,其反应式为:



芳氧自由基(aroxy radical, Flavonoid(O $\cdot$))可与第二自由基继续进行反应,得到稳定的醌结构。迄今为止,已经有多种黄酮类化合物被认为是很好的抗氧化剂,其中包括茶多酚、大豆异黄酮、白藜芦醇等^[22-24]。

2.2.1 茶多酚 茶叶中含有大量的多元酚,其中茶多酚占 22%~30%。而茶多酚主要由儿茶素、黄酮类、酚酸类、花色素四大类物质组成,且儿茶素占 50%~70%,其中表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是儿茶素的一种。相对于其它茶多酚类物质,EGCG 抗氧化效果非常明显,目前较多的研究报道集中在 EGCG 对 NDs 的预防和保护作用。研究表明,EGCG 推迟了 ALS 小鼠模型神经系统的发病症状并延长了其寿命^[22];且长期服用 EGCG 可增加 PD 转基因果蝇模型的使用寿命并提高其运动能力^[25]。EGCG 还具有很强的抗乙酰胆碱酯酶活性^[26],在由硝基丙酸诱导的 HD 大鼠模型中,也明显地提高了其记忆能力和谷胱甘肽的还原能力^[27]。

2.2.2 大豆异黄酮 大豆异黄酮是大豆生长中形成的一类次生代谢产物,是一种植物雌激素,包括染料木黄酮、大豆甙、黄豆黄素等,主要分布于大豆种子的子叶和胚轴中。Astrid G Z 等^[28]在秀丽隐杆线虫海马神经元模型中,用染料木黄酮、大豆黄素、大豆苷元分别喂养转基因秀丽隐杆线虫,发现只有大豆黄素可以保护海马神经元抵抗 A β 诱导的细胞凋亡。在神经系统中,染料木黄酮能抑制 A β 在大鼠脑突触体诱导的 ROS 过度生成,减少神经细胞凋亡^[23];染料木黄酮还可以缓解 6-羟多巴胺引起的小鼠毒性和回转行为^[29]。

2.2.3 白藜芦醇 白藜芦醇是一种生物性很强的天然多酚类物质,主要可从葡萄、虎杖、花生、桑椹等食物中获得。研究^[24]发现,白藜芦醇可以通过激活沉默信息调节因子(Sir2)而缓解转基因突变线虫和小鼠突变神经细胞的早期神经功能障碍。在维斯塔尔大鼠中脑器官型脑片培养模型中,白藜芦醇可以改善由多巴胺神经毒素(1-甲基-4-苯基吡啶离子)诱导的神经元减少和碘化丙啶吸收的增加^[30]。而在蒙古沙鼠神经元细胞局部缺血模型中,白藜芦醇也可以改善由缺血造成的神经元细胞死亡延迟以及神经胶质细胞活化^[31]。

2.3 多糖类

多糖根据其来源可分为动物、植物、真菌和细菌多糖。多糖可通过提高抗氧化酶活性和自由基清除率^[32]来抑制神经细胞凋亡和氧化应激。

2.3.1 当归多糖 当归是中国的一种重要的中草药,当归多糖为当归主要水溶性活性成分,具有免疫促进、抗氧化等作用。用不同剂量的当归多糖腹腔注射衰老小鼠均能明显改善其学习记忆能力^[33],当归多糖对老年痴呆小鼠脑组织钙超载及胆碱能神经损伤也有一定的保护能力^[34]。李云

峰^[35]研究还发现当归多糖能够减轻脑细胞缺血再灌注损伤的机制与清除自由基的作用有关。

2.3.2 灵芝多糖 灵芝多糖是灵芝中一类主要的活性成分,具有免疫调节、抗氧化、抗衰老等生物功能。在 A β 诱导的 AD 大鼠模型中,腹腔注射灵芝多糖后,海马阳性细胞数减少、胞体细小、突起纤细,电镜观察到海马组织病理变化有所减轻,表明灵芝多糖对 A β 诱导的 AD 大鼠神经损伤具有一定保护作用^[36]。灵芝多糖还能通过抑制脂质过氧化产物的增多、抗氧化酶活性的提高来改善 AD 大鼠的学习记忆能力^[37]。

2.3.3 山药多糖 山药多糖是山药的主要活性成分之一,具有调节免疫、抗氧化等多种药理作用。研究^[38]发现山药多糖能显著提高痴呆模型小鼠脑组织三磷酸腺苷酶(adenosine triphosphate synthase,ATPase)活性以及超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活力,并显著降低丙二醛含量,从而防治老年性痴呆。在胎鼠大脑皮层缺氧性神经细胞损伤体外模型中,山药多糖通过有效地抑制缺氧的神经细胞线粒体损伤,下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase 3)蛋白及 mRNA 的表达,提高 Bcl-2 /Bax mRNA 及蛋白的比例来抑制神经细胞缺氧性凋亡^[39]。

2.3.4 黄芪多糖 黄芪多糖是从黄芪中分离提纯的活性成分,具有提高免疫、抗氧化等作用。黄芪多糖可以通过缓解神经可塑性相关蛋白 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDA 受体)水平的异常表达,进而提高老年大鼠学习记忆能力^[40]。并且黄芪多糖能阻止或逆转海马神经元凋亡,改善缺血性脑损伤大鼠的神经功能^[41]。而在低氧/复氧小鼠模型中^[42],黄芪多糖可通过降低 ROS 和丙二醛含量并提高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性来显著提高小鼠学习记忆能力。

2.3.5 枸杞多糖 枸杞多糖是从枸杞中提取的一种水溶性多糖,是枸杞调节免疫、延缓衰老的主要活性成分。枸杞多糖能通过降低 caspase-3,来保护神经元免受 A β 的神经毒性,从而能抵御神经元的损失^[43];在对大鼠海马神经元氧糖剥夺再灌注^[44]和缺血再灌注模型^[45]中也都具有明显的保护作用。

2.3.6 其他多糖 其他一些食源性多糖也具有一定的神经保护作用,如胶球藻多糖^[46]和蕨麻多糖^[47]对大鼠脑缺血再灌注损伤模型都有明显的神经保护作用。马齿苋多糖通过阻碍由谷氨酸诱导的细胞凋亡通路中抗细胞凋亡活性蛋白(P35)的裂解,也表现出显著的神经保护作用^[48]。在大鼠模型行为学的干预作用中,羊栖菜多糖^[49]、肉苁蓉多糖^[50]和褐藻多糖硫酸酯^[51]通过减少氧自由基的损伤也能提高 AD 大鼠的学习记忆能力。姬松茸多糖在大鼠海马神经细胞缺氧—缺糖再给氧损伤模型中,可增强老龄小鼠的学习记忆能力^[52]。在早期使用岩藻多糖可以显著降低由脂多糖引起的缺血性脑梗死亡面积的增大加速,从而起到保护神经作用^[53]。

2.4 皂苷类

皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷。许多中草药如人参、三七、远志等的主要有效成分都含有皂苷,皂苷类物质对氧自由基本身影响较少,但大多能通过提高体内 SOD、CAT 等抗氧化酶的活性来增强机体抗氧化系统功能^[54]。

2.4.1 人参皂苷 人参皂苷是一种固醇类化合物,是人参的主要有效成分,具有抗氧化和抗凋亡作用。研究发现人参皂苷 Rg1 可以通过调节神经内肽酶的活性,从而达到抑制 A β 增加的目的^[55],在大鼠缺血再灌注损伤模型中,人参皂苷 Rb1 灌胃后,大鼠白细胞介素 1(IL-1)、脑源性神经营养因子(BDNF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)都有所改善,从而体现人参皂苷 Rb1 对大鼠缺血再灌注损伤有一定的神经保护作用^[56]。

2.4.2 三七皂苷 三七总皂苷为三七的主要活性成分。它对大鼠海马神经细胞缺氧缺糖再给氧损伤模型^[57]具有神经保护作用,主要通过降低神经细胞凋亡及坏死百分率、减少乳酸盐脱氢酶的释放和抑制 NO 的过量产生来实现。并且在老年性痴呆大鼠模型中,三七总皂苷可通过减轻由 D-半乳糖诱导的大脑胆碱神经元数量减少和胆碱乙酰基转移酶(ChAT)水平的降低,从而对大脑胆碱产生的神经病理损害产生保护作用^[58]。

2.4.3 其他皂苷 其他皂苷如毛冬青总皂苷^[59]、黄芪皂苷 IV^[60]对大鼠脑缺血/再灌注模型和西洋参皂苷^[61]对缺氧缺糖再给氧诱导大鼠神经细胞损伤模型也有一定的神经保护作用。七叶皂苷可促进大鼠脑源性神经元的生长^[62],五鹤续断总皂苷能够改善 AD 大鼠学习记忆能力^[63],酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达也有一定的保护作用^[64]。

2.5 活性肽

来源于食物蛋白的抗氧化肽,由于其比蛋白质本身更容易被人体消化吸收,不但具有良好的抗氧化活性,且安全性极高,越来越受到人们的青睐。

2.5.1 植物源活性肽 昌友权^[65]研究发现,玉米肽在小鼠游泳和爬杆试验中,能够降低血乳酸、血中尿素氮含量,提高肝糖原含量和肌糖原含量,提高运动能力、延缓疲劳和促进运动性疲劳消除和恢复的积极作用。米糠抗氧化肽能够提高 D-gel 致衰老小鼠的抗氧化能力,对线粒体 DNA 具有良好的保护作用^[66]。而灵芝多糖肽在 Alzheimer 样大鼠海马超微结构^[67]中也有一定的神经保护和抗氧化作用,经灵芝多糖肽对 Alzheimer 样大鼠灌胃后,海马组织中 SOD 活性降低、MDA 含量升高,电镜下还可观察到大鼠海马线粒体和神经突触在连续光照后回复正常。本课题组^[68,69]在前期研究中也证实了麦胚抗氧化肽 RVF 可通过降低氧自由基含量、缓解细胞内丙二醛的含量来降低膜脂的过氧化;通过降低细胞膜电位来抑制细胞内钙离子的释放;并且抑制了有丝分裂

原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路和线粒体凋亡通路蛋白磷酸化激活,从而降低H₂O₂诱导的人神经细胞瘤母细胞 SH-SY5Y 的氧化损伤。

2.5.2 动物源活性肽 新吉乐^[70]使用 1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)作为诱导剂,以 SH-SY5Y 细胞作为模型载体,建立了 PD 慢性细胞损伤模型;再加入鹿茸多肽(velvet antler polypeptides, VAPs)进行干预。结果表明,VAPs 干预组,ROS 明显降低,细胞凋亡蛋白(caspase-12)表达有所下降;VAPs 对内质网应激相关蛋白(GRP78、CHOP)也有一定的保护作用。说明 VAPs 是通过抑制内质网应激相关凋亡分子表达来改善 MPP⁺诱发的 SH-SY5Y 细胞的慢性损伤。卢连华等^[71]研究表明海参肽能明显延长小鼠的负重游泳时间,显著降低运动后小鼠的血尿素氮含量和血乳酸水平,且能够增强小鼠单核巨噬细胞作用及体液免疫和细胞免疫功能从而增强小鼠的抗疲劳能力。

3 结论与展望

近年来,NDs 的发病机制与氧化应激的关系或相关性越来越受到人们的重视,并且学术界也更倾向于使用天然的植物提取物如食源性抗氧化剂来预防治疗 NDs。目前,研究的难点在于 NDs 的发病机制不仅仅是由于氧化应激产生,即使抗氧化剂抑制了氧化应激,但是其他机制也同样可以诱发 NDs,而且对于食源性抗氧化剂的种类和相互作用也有待进一步探索。随着神经生物学及蛋白质组学研究的不断深入和食源性抗氧化剂种类的不断拓展及利用率的不断提高,食源性抗氧化剂在 NDs 的早期预防治疗上将会有更多、更深入的探索。

参考文献

1 Guegan C, Vila M, Rosoklija G, et al. Recruitment of the mitochondrial dependent apoptotic pathway in amyotrophic lateral sclerosis[J]. The Journal of Neuroscience, 2001, 21(17): 6 569~6 576.

2 Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: Sources and contribution to cell injury[J]. Neurochemistry International, 2013, 5(62): 712~718.

3 Bargagli E, Olivieri C, Bennett D, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases: a review[J]. Respiratory Medicine, 2009, 103(9): 1 245~1 256.

4 Ansari MA, Scheff SW. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex[J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2010, 69(2): 155~167.

5 Zhao Yan, Zhao Bao-lu. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013(2 013): 1~10.

6 Manabe S, Gu Z, Lipton SA. Activation of matrix metallo proteinase-9 via neuronal nitric oxidesynthase contributes to NMDA-induced retinal ganglion cell death[J]. Investigative Ophthalmology

8. Visual Science, 2005, 46(12): 4 747~4 753.

7 Danielson SR, Andersen JK. Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2008, 44(10): 1 787~1 794.

8 De Strooper B, Annaert W. Wherenotch and wnt singaling meet [J]. Journal of Cell Biology, 2001, 152(4): 17~20.

9 Radak Z, Kumagai S, Nakamoto H, et al. 8-Oxoguanosine and uracil repair of nuclear and mitochondrial DNA in red and white skeletal muscle of exercise-trained old rats[J]. Journal of Applied Physiology, 2007, 102(4): 1 696~1 701.

10 Hallwell B. How to characterize a biological antioxidant[J]. Free Radical Research Communications, 1990, 9(1): 1~32.

11 夏文水. 食品工艺学[M]. 北京:中国轻工业出版社,2011:254~255.

12 黄进,杨国宇,李宏基,等. 抗氧化剂作用机制研究进展[J]. 自然杂志,2003,26(2):74~78.

13 Bogdanov MB, Ramos LE, Xu Zuo-shang, et al. Elevated "hydroxyl radical" generation in vivo in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Journal of Neurochemistry, 1998, 71(3): 1 321~1 324.

14 Agus DB, Sanjiv SG, Pardridge WM, et al. Vitamin C crosses the blood brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters[J]. Journal of Clinical Investigation, 1997, 100(11): 2 842~2 848.

15 李贵振,杨勇,刘朝旭,等. 预先静脉注射维生素 C 对兔脊髓缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 神经损伤与功能重建,2009,4(4):238~240.

16 李伟,范广勤,冯昶. 牛磺酸、维生素 C 联合对铅暴露大鼠海马 NOS 活力和 NO 水平的影响[J]. 现代预防医学,2012,39(16): 4 100~4 101.

17 Rotrosen J, Adler L, Lohr J, et al. Antioxidant treatment of tardive dyskinesia [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1996, 55(1): 77~81.

18 Sung S, Yao Y, Uryu K, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of alzheimer's disease[J]. The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 2004, 18(2): 323~325.

19 Nakashima H, Ishihara T, Yokota O, et al. Effects of α-tocopherol on an animal model of tauopathies[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2004, 37(2): 176~186.

20 Dias-Santagata D, Fulga TA, Duttaroy A, et al. Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in Drosophila[J]. Journal of Clinical Investigation, 2007, 117(1): 236~245.

21 Williams RJ, Spencer JPE, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2004, 36(7): 838~849.

22 Koh SH, Lee SM, Kim HY, et al. The effect of epigallocatechin gallate on suppressing disease progression of ALS model mice[J]. Neuroscience Letters, 2006, 395(2): 103~107.

23 Zeng Hai-yan, Chen Qi, Zhao Bao-lu. Genistein ameliorated β -amyloid peptide-induced hippocampal neuronal apoptosis[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2004, 36(2): 180~188.

24 Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, et al. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons[J]. Nature Genetics, 2005, 37(4): 349~350.

25 Ortega-Arellano HF, Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. Life span and locomotor activity modification by glucose and polyphenols in *Drosophila melanogaster* chronically exposed to oxidative stress-stimuli: implications in Parkinson's disease[J]. Neurochemical Research, 2011, 36(6): 1 073~1 086.

26 Zhang Lei, Cao Hui, Wen Jun, et al. Green tea polyphenol (-) epigallocatechin-3- gallate enhances the inhibitory effect of huperzine A on acetylcholinesterase by increasing the affinity with serum albumin [J]. Nutritional Neuroscience, 2009, 12(4): 142~148.

27 Kumar P, Kumar A. Effect of lycopene and epigallocatechin-3-gallate against 3-nitropropionic acid induced cognitive dysfunction and glutathione depletion in rat: a novel nitric oxide mechanism[J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47 (10): 2 522~2 530.

28 Gutierrez-Zepeda A, Santell R, Wu Zhi-xin, et al. Soy isoflavone glycitein protects against beta amyloid-induced toxicity and oxidative stress in transgenic *Caenorhabditis elegans*[J]. BMC Neuroscience, 2005(6): 54~62.

29 Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Nadoushan M, et al. Neuroprotective effect of genistein in 6-hydroxydopamine hemiparkinsonian rat model[J]. Phytotherapy Research, 2009, 23(1): 132~135.

30 Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, et al. Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults[J]. Biochemical Pharmacology, 2007(73): 550~560.

31 Wang Qun, Xu Jian-feng, George E, et al. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils[J]. Brain Research, 2002(958): 439~447.

32 张静丽,王宏勋,张雯,等. 灵芝、枸杞多糖复合抗氧化作用[J]. 食品与机械,2004,20(6):11.

33 李雪燕,陈开兵,张丽云. 当归多糖对衰老模型小鼠行为学、血清和脑 SOD、端粒酶活性的影响[J]. 现代中医药,2013,33(2): 101~104.

34 李雪燕,安方玉,李世功,等. 当归多糖对老年痴呆小鼠脑组织钙超载及胆碱能神经损伤的影响[J]. 中医研究,2013,26(3):68~70.

35 李云峰. 当归多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(17):1 842~1 843.

36 郭燕君,袁华,甘胜伟,等. 灵芝多糖对 $A\beta_{25-35}$ 诱导阿尔茨海默病模型大鼠脑组织的保护作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2006,15(4):447~451.

37 晏涛,陈世保,徐蕾,等. 灵芝多糖对阿尔茨海默病大鼠学习记忆和氧化应激的影响[J]. 陕西医学杂志,2011, 40(4):387~389.

38 钟灵,王振富. 山药多糖对老年性痴呆小鼠抗氧化能力的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2015,31(1):42~48.

39 向勤,蒲明,胡微煦,等. 山药多糖抗神经细胞缺氧性凋亡机制研究[J]. 中成药,2013,35(12):2 564~2 569.

40 姚惠,顾丽佳,郭建友. 黄芪多糖改善老年大鼠的学习记忆水平及其机制研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(11):2 071~2 075.

41 颜玲,周庆华. 黄芪多糖对缺血性脑损伤大鼠的神经保护作用及其机制研究[J]. 中国应用生理学杂志,2012,28(4):372~377.

42 王振富,钟灵,肖本见,等. 黄芪多糖对小鼠益智和低氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(4):970~971.

43 Raymond Chuen-Chung Chang, Kwok-Fai So. Use of anti-aging herbal medicine, *Lycium barbarum*, against aging-associated diseases. what do we know so far[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2008, 28(5): 643~652.

44 陈蕊,赵婧,祝青鸾,等. 枸杞多糖对氧糖剥夺再灌注损伤后大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(3):420.

45 王昕,陈莉芬,谭昌洪,等. 黄枸杞多糖对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J]. 中国药房,2014,25(15):1 365~1 367.

46 隋海娟,张玲玲,金英. 胶球藻多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2014,30(6):118~120.

47 张永慧,李月春,王宝军,等. 蕨麻多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. 内蒙古医学杂志,2014,46(4):385~387.

48 康洁. 马齿苋多糖对胎鼠大脑皮层细胞保护作用的研究[J]. 现代预防医学,2010,37(4):747~749.

49 汤从容,曹高忠,叶晓兰. 羊栖菜多糖对老年痴呆模型大鼠 Bcl-2 和 Bax 基因表达的分析[J]. 中华中医药学刊,2012,30(8): 1 832~1 834.

50 尹刚,龚道恺,刘帮会,等. 肉苁蓉多糖对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及氧化应激影响的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013,30(6):504~507.

51 赵婷婷,张全斌,张忠山,等. 褐藻多糖硫酸酯对阿尔茨海默病模型小鼠认知功能及脑内胆碱能系统的影响[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(2):160~163.

52 黄青松,李红枝,郑敏,等. 姬松茸多糖对缺氧-缺糖损伤的神经细胞线粒体膜电位和凋亡的影响[J]. 河南农业科学,2014,43(2):135~138.

53 Kang Gu Hyun, Yan Bing Chun, Cho Geum-Sil, et al. Neuroprotective effect of fucoidin on lipopolysaccharide accelerated cerebral ischemic injury through inhibition of cytokine expression and neutrophil infiltration[J]. Journal of The Neurological Sciences, 2012, 318(1/2): 25~30.

54 Sparg S G, Lisht M E, Staden J V. Biological activities and distribution of plant saponins[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2004, 94(2/3): 219~243.

55 邵世滨,丁岩,张亚伦,等. 人参皂苷 Rg1 对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 Alzheimer's 病细胞模型作用的研究[J]. 中国老年学杂志,2007, 27(24):2 378~2 381.

理规定,但实际中在适用食品召回机制时大多以食品安全法为据,而食品安全法规定食品召回对象乃不符合安全标准的食品,遗憾目前中国仍有 3/4 的添加剂已制定安全标准,导致实际当中该制度适用标准难以确定。笔者认为应根据食品的结果标准据以认定是否执行食品召回,即言之,只要食品出现危害结构即应立即召回,才能将损害降到最低^[10]。另外,于召回方式上,主要是依靠企业自律实现,而质检部门的监督不仅被动,还极其滞后,无法在企业、政府间构建有力的信息互动体系,食品召回体制成效不佳。笔者认为应强化政府介入力度,实行企业自律、政府强制召回两种模式并行,才能保证食品召回机制的真正落实。

4.3 整合完善社会监督机制

(1) 设置公众参与机制。提高民众参与积极性,拓宽民众在法律框架内参与监督的途径。除此之外,还可成立专门的维权组织,避免个体维权负有的较高风险及成本。目前消费者协会对消费者的保护仅限于宏观视角,无以对添加剂等领域实行专业性保护。

(2) 培养行业的自律意识。自律是保障食品安全的根本。只有行业自身的自律,才可抵制外来的巨额牟利的诱惑及避免法律惩治的侥幸心理。企业作为食品安全第一责任主体,如其能加强自身自律意识,势必对整个食品安全的监管环境大有促进。同时企业的自律也需有相应的指导规范,才可使得行业有章可循。

(3) 构建企业诚信机制。当下中国不少企业的信用意

识较为淡薄,应首先强化其信用意识,使其深刻认知信用作为企业立身之本。其次构建信用数据库,对企业的信用状况持续进行跟踪记录,也提高社会对企业的监督、加强企业的信用建设。

参考文献

1 姚水琼.欧美国家食品安全检验检测与监管的特点与启示[J].食品与机械,2011,27(1):67~70.

2 徐丽丽,田志宏.欧盟转基因作物审批制度及其对我国的启示[J].中国农业大学学报,2014,19(3):1~10.

3 赵建春,张鹏.转基因食品安全管理技术研究和发

展[J].食品与机械,2013,29(2):261~264.

4 苏萍,施向东.食品添加剂的使用与安全监管的发展[J].实用预防医学,2010,17(2):404~406.

5 华晨泓.对食品添加剂监管制度创新与发展的思考[J].中国质量技术监督,2010(2):52~54.

6 刘秀兰,夏延斌.食品安全风险分析及其在食品质量管理中的应用[J].食品与机械,2008,24(4):124~127.

7 王志辉.食品添加剂使用的利弊与监管对策[J].农业机械,2013(8):72~75.

8 周应恒,彭晓佳.风险分析体系在各国食品安全管理中的应用[J].世界农业,2005(3):6~8.

9 刘筠筠,杨嘉玮.美国食品添加剂的安全监管及其启示[J].食品安全质量检测学报,2014,5(1):154~159.

10 郭桦,郑晓军,李铭,等.食品添加剂监管和使用中存在的问题及其对策[J].食品科技,2012,37(6):316~320.

63 万秋英.五鹤续断总皂苷对 AD 大鼠学习记忆及海马 Ach 代谢的影响[J].中国应用生理学杂志,2015,31(1):82~84.

64 张舜波,王平,田代志,等.酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):124~127.

65 昌友权.玉米肽抗疲劳作用的实验研究[J].食品科学,2004,25(9):173~178.

66 樊金娟,付岩松,宗立立,等.米糠抗氧化肽的抗衰老作用[J].食品科学,2010,31(23):40~44.

67 杨红梅,王黎,陈洁,等.灵芝多糖肽对 Alzheimer 样大鼠海马超微结构和抗氧化能力的影响[J].中国老年学杂志,2009,29(18):2 351~2 353.

68 Cheng Yun-hui, Zhang Li, Sun Wei, et al. Protective effects of a wheat germ peptide (RVF) against H₂O₂-induced oxidative stress in human neuroblastoma cells[J]. Biotechnology Letters, 2014, 36(8): 1 615~1 622.

69 唐季青.麦胚抗氧化肽 RVF 对 SH-SY5Y 细胞氧化应激的调控及其机理研究[D].长沙:长沙理工大学,2014.

70 新吉乐.MPP⁺诱导 SH-SY5Y 细胞慢性损伤帕金森模型的建立及鹿茸多肽的保护作用[D].吉林:吉林大学,2013.

71 卢连华,周景洋,颜燕,等.海参肽对小鼠免疫调节及抗疲劳能力的影响[J].山东医药,2009,49(25):35~37.

(上接第 247 页)

56 Jiang Zhou, Wang Yu-hui, Zhang Xiao-yun, et al. Preventive and therapeutic effects of ginsenoside Rb1 for neural injury during cerebral infarction in rats[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2013, 41(2): 341.

57 陈志刚,朱陵群,王席玲,等.三七总皂苷对大鼠海马神经细胞缺氧缺糖再给氧损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(5):55~57.

58 钟振国,屈泽强,王乃平,等.三七总皂苷对 Alzheimer' s 病大鼠模型大脑胆碱能神经病理损害的保护作用[J].中药材,2005,38(2):119~122.

59 李洪亮,贺方兴,程齐来.毛冬青总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J].湖北农业科学,2014,53(21):5 200~5 203.

60 李文媛,王莹,李明秋,等.黄芪皂苷 IV 对大鼠脑缺血/再灌注后海马血管生成的影响[J].医学综述,2011,17(11):1 727~1 729.

61 漆琼瑶,胡国柱,文珠,等.西洋参皂苷对缺氧性神经细胞坏死和凋亡的影响[J].中药药理与临床,2012,28(1):68~72.

62 李俊彦,张月宁,杨金伟,等.七叶皂苷对体外培养大鼠神经元生长的作用及其与 BDNF 的关系[J].昆明医科大学学报,2014,35(3):4~8.