

眼底 A β 斑荧光照相在阿尔兹海默病诊断中的作用初探

桑青, 卢艳, 吴越

【摘要】目的 观察姜黄素作为淀粉样蛋白(A β 斑)标记物能否通过眼底荧光照相显示视网膜 A β 斑, 评价眼底 A β 斑荧光照相可否作为阿尔兹海默病临床观察指标。**方法** 收集首都医科大学宣武医院神经内科阿尔兹海默病患者及轻度认知障碍的患者 17 例, 首次散瞳为患者进行自发荧光照相后, 交待患者口服姜黄素胶囊 500~1000 mg, 3 次/日, 每次随餐服用, 连续服用 7d 后复诊, 进行第二次眼底自发荧光照相。观察患者眼底 A β 斑是否显影。选取正常志愿者作为对照组。**结果** 本研究 17 例患者口服姜黄素后行眼底自发荧光照相, 其中 5 例眼底自发荧光照相视网膜 A β 斑为阳性, 阳性率为 29.41%, 对照组 17 人口服姜黄素后眼底荧光照相无阳性发现, 其阳性率为 0.00%。**结论** 口服姜黄素作为 A β 斑标记物通过眼底自发荧光照相可以观察到阿尔兹海默氏病患者视网膜 A β 斑, 可考虑将眼底 A β 斑荧光照相作为阿尔兹海默病临床观察指标之一。

【关键词】 阿尔兹海默病; 姜黄素; 视网膜 A β 斑; 眼底荧光照相

中图分类号: R774.1; R749.1 文献标识码: B 文章编号: 1002-4379(2017)01-0037-05

A preliminary study on fundus fluorescence photography of retinal amyloid betaprotein in Alzheimer's disease SANG Qing, LU Yan, WU Yue. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

【Abstract】OBJECTIVE To observe the effect of curcumin as amyloid betaprotein markers could display the retinal amyloid beta by fundus fluorescence photography, evaluating whether the fundus fluorescence can be regarded as the indicator of clinical observation on Alzheimer's disease. **METHODS** Seventeen cases with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment were collected from neurology department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University. After the first-time of fundus fluorescence photography under mydriasis, patients then administrated orally with curcumin capsules 500 mg-1000 mg with meals, three times a day, for 7 days and then went back for consultation. After that, participants underwent the second-time of fundus fluorescence photography to observe whether the amyloid beta protein developed in fundus. Normal volunteers were selected to form the control group. **RESULTS** Five cases of the 17 got positive result, in other words, their fundus spontaneous fluorescence photography showed amyloid beta protein and the positive rate was 29.41%. After oral administration of Curcumin, 17 cases in the control group all showed negative results and the positive rate was 0.00%. **CONCLUSIONS** Curcumin as the marker could display the retinal amyloid beta protein in Alzheimer's disease by Fundus spontaneous fluorescence. And fundus fluorescence photography of retinal amyloid beta protein could be regarded as an indicator of Alzheimer's disease in clinic.

【Key words】 Alzheimer disease; curcumin; retina amyloid beta protein; fundus fluorescence photography

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性痴呆为主的中枢神经系统退行性疾病。自然病程 3-15 年, 具有起病隐袭、致残率高、持续性智能衰退而无缓解的特点。AD 是我国最常见的痴呆类型, 它不仅是老年人群的最大健康杀手, 而且是国

家财政和家庭花费的主要消耗者, 其带来的巨大社会负担已成为一个重要的公共卫生问题。AD 病的病理特点包括老年斑又称淀粉样蛋白(A β 斑)、神经纤维缠结、tau 蛋白磷酸化和淀粉样血管病变, 其中老年斑为其标志性病理改变^[1]。轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)指介于正常老化与痴呆之间的一种认知缺损状态, 表现为与年龄和教育程度不相称的认知功能减退, 但不影响日常生活能力, 并尚未达到痴呆的临床诊断标准。许多研究表明每

DOI: 10.13444/j.cnki.zgzyykzz.2017.01.010

基金项目: 北京市科委首都特色(Z141107002514116)

作者单位: 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038

通讯作者: 卢艳, 邮箱: louiselu1964@163.com

年大约有 10%–15% 的 MCI 患者转变为痴呆, 其中绝大部分转化为 AD。作为 MCI 的分型, 遗忘型轻度认知障碍(amnestic Mild Cognitive Impairment, aMCI) 最易转变为 AD^[2]。目前 AD 患者的临床诊断主要依靠患者主诉, 临床痴呆量表 (Clinical dementia rating, CDR) 评定、简易精神状态检查量表结合临床影像学(主要是核磁), 缺乏必要的敏感快捷的客观依据。目前唯一能活体观察 AD 患者大脑 A β 斑的检查是 PET, 但是 PET 设备昂贵难以在临床普及。视网膜是大脑的一部分, 神经眼科研究已经证实 AD 动物模型视网膜上有 A β 斑形成, 通过姜黄素标记, 眼底自发荧光照相可以观察到 AD 小鼠视网膜淀粉样蛋白斑^[3]。本研究通过口服姜黄素标记 A β 斑, 运用眼底自发荧光照相观察 AD 患者视网膜是否有 A β 斑表达, 初步探讨眼底自发荧光照相观察 AD 患者视网膜 A β 斑在其临床诊断中的意义, 为 AD 的临床诊断提供一种新的方便、快捷、经济、客观的检查手段。

1 对象与方法

1.1 研究对象

aMCI 组及 AD 组患者的收集: 自 2013 年 5 月至 2015 年 3 月就诊于首都医科大学神经内科的 aMCI 和 AD 患者共 17 例。正常对照组的收集: 招募同期的年龄、性别与 aMCI、AD 组匹配的正常人 17 例。

1.2 纳入及排除标准

AD 组纳入标准^[4]: (1) 年龄为 50–80 岁, 符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所(NINCDS)和 AD 及相关疾病协会(ADRDA)推荐的 NINCDS–ADRDA 的“很可能 AD”的诊断标准。(2) 均进行详细的神经系统检查包括实验室检查、神经影像评估和智力测定 [智力测定采用简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE)], CDR 评定、Hachinski 缺血指数量表 (Hachinski ischemic scale, HIS) 和汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分等; 其中 MMSE 评分: 文盲文化程度 \leq 24 分, 小学及以上文化程度 \leq 26 分。(3) CT 或 MRI 检查排除其他类型痴呆。(4) CDR > 0.5。(5) 三次测量双眼眼压均 < 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。(6) 双眼视盘的杯盘比 (C/D) < 0.6, 且双眼 C/D 之差 < 0.2。

MCI 组纳入标准^[5]: (1) 年龄为 50–80 岁, 均进行详细的神经系统检查包括实验室检查、神经影像评估和智力测定, 智力测定采用 MMSE、CDR、蒙特利

尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、HIS 及 HAMD 评分。(2) MoCA < 24 分, CDR = 0.5。(3) 头颅 CT 或 MRI 检查排除其他异常。(4) 有记忆力下降的主诉和症状, 具有一般日常生活能力。(5) 三次测量双眼眼压均 < 21 mmHg。(6) 双眼 C/D < 0.6, 且双眼 C/D 之差 < 0.2。

正常对照组纳入标准: (1) 年龄为 50–80 岁, 无记忆力下降主诉。(2) 均进行认知障碍筛查, 包括 MMSE 及画钟实验 (clock drawing test, CDT), 其中 MMSE 评分 \geq 28 分, CDT 评分 = 4 分。(3) HIS 量表得分 < 4 分。(4) 无基础眼病。(5) 三次测量双眼眼压均 < 21 mmHg。

排除标准: (1) 所有研究对象都排除视网膜脱离、老年黄斑变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、视网膜色素变性、多发性一过性白点综合征、视乳头玻璃疣等可出现眼底自发荧光的疾病; 青光眼、高度近视、葡萄膜炎、视网膜视神经疾患及半年内内眼手术史等影响视神经的疾病。(2) 所有研究对象都排除可能引起视神经退行性变的中枢神经系统退行性病变 (如帕金森病、多发性硬化) 等。(3) 严重的屈光间质混浊 (如白内障、角膜瘢痕等), 影响眼底观察者。(4) 不适于散瞳的患者。(5) 消化道溃疡、胆结石或胆管阻塞或肝脏疾病。(6) 患有血液系统疾病或肿瘤患者。(7) 肝肾功能异常者。(8) 对咖喱、姜过敏者。

1.2 研究方法

仪器及药品: RT-3100 综合验光仪 (日本 NIDEK 公司), BM900 型裂隙灯显微镜 (瑞士 Haag–Streit 公司), Spectralis HRA+OCT (德国海德堡公司), TX-20 型非接触眼压计 (日本 Canon 公司), 姜黄素胶囊 (Curcumin C3 Complex, 美国 Viva Labs 公司), 复方托吡卡胺滴眼液 (日本参天制药公司)。

对受试者的检查: (1) 对所有受试者进行裸眼视力、屈光检查、最佳矫正视力检查, 对无法配合视力检查的重型的 AD 患者予以剔除, 因为其无法理解后续视网膜荧光照相检查固视的意义, 从而可能会导致出现无法避免的系统误差。(2) 裂隙灯检查, 包括眼睑、结膜、角膜、前房、虹膜、瞳孔、晶状体、前部玻璃体等。(3) 直接检眼镜检查, 观察患者玻璃体、视盘颜色、杯盘比、血管走行、黄斑中心凹等。(4) 对所有受试者进行第一次眼底自发荧光照相检查 (未服用姜黄素前), 对所有已散瞳的患者进行 Spectralis HRA+OCT 的 IR 模式及 FA 模式视网膜自发荧光照

相。要求照片中完整呈现出上下两侧血管弓,视盘及其颞侧的黄斑部。控制曝光及屈光度调整,确保视网膜图像清晰。

服姜黄素:给予患者口服姜黄素胶囊 500 mg-1000 mg,3 次/d,每次随餐服用,连续服用 7 d 后复诊,进行第二次眼底自发荧光照相。

1.3 知情同意

本研究已通过宣武医院伦理委员会的审核。在对每位受试者进行所有眼科检查前,向患者直系亲属及患者本人介绍本次研究的目的、方法、意义以及服用姜黄素可能会产生的不良反应及应对措施,患者家属及患者知晓所有上述内容后有权利向研究执行人员进行询问,之后本着自愿原则签署知情同意书并开始实施研究步骤。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件行统计学处理并作比较分析。所有资料均先进行 K-S 拟合优度检验。如为正

态分布,数据均值的表述采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$);如不符合正态分布,则采用中位数(median, M)对数据进行统计学描述。采用 F 检验和百分数法进行数据分析,以 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者的一般资料

AD 组、aMCI 组及正常对照组间受试者的平均年龄分别为 73.3±7.5 岁、71.2±9.1 岁及 69.7±7.8 岁,经 F 检验, $F=1.248, P=0.294$,三组年龄间差异无统计学意义。

2.2 姜黄素标记的视网膜 A β 斑自发荧光

通过分别观察三组患者口服姜黄素前后的视网膜自发荧光照相结果,其中有 5 例患者(AD 和 aMCI)在口服姜黄素后在近血管处新出现了荧光斑,经百分数统计法,其阳性率为 29.41%。正常对照组未发现阳性患者,其阳性率为 0.00%。

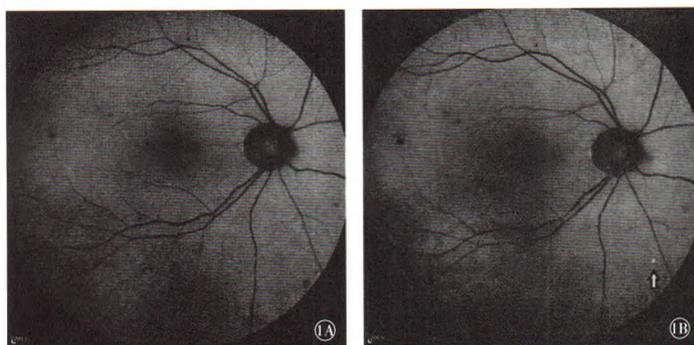


图 1 AD 患者右眼眼底自发荧光照相。1A 为口服姜黄素前的右眼眼底自发荧光照相结果,其鼻下方未出现 A β 斑。1B 为该患者口服姜黄素后右眼眼底自发荧光照相结果,在其鼻下方新出现了阳性的视网膜 A β 斑(箭头处)。

3 讨论

3.1 A β 斑对 AD 早期诊断的重要性

A β 斑又称老年斑(SP),其量的多少与痴呆程度呈正相关。自 1907 年德国神经病理学家 Alois Alzheimer 首先报道 AD 并发现 AD 患者脑内有大量的 SP 以来,SP 一直被看作 AD 的特征性病变^[5]。目前研究发现:(1)在认知功能损害前 10 年 AD 的病理生理进程已经出现,该部分人群称之为临床前 AD^[6];(2)对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者随访中发现部分患者可进展为 AD,而该时期成为了早期诊断及干预的关键时期。对这些人群进行早期诊断和干预可能有效遏制或延缓其进展为 AD^[7-9]。

美国国家衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Associ-

ation, AA)于 2011 年 4 月在 Alzheimer & Dementia 杂志上发表,将生物标志物纳入到 AD 痴呆的诊断标准中,并对如何使用生物标志物以增加 MCI 和 AD 临床诊断的可靠性进行了说明^[9-11]。在寻找阿尔茨海默病的早期生物标志物的过程中,注意力已转向到视网膜、晶状体和视觉通路^[12]。根据所测量的生物学特性,可以把现在广为研究的 AD 生物标志物分为两大类^[13]:第一类,脑内 A β 沉积相关的生物标志物,如脑脊液中 A β 42 水平下降以及 PET 淀粉样影像阳性^[14-15];第二类,下游神经元变性或受损相关的生物标志物。目前认为 A β 聚集或脑淀粉样变性病是目前 AD 最早的可测定的阶段之一,且发生在其他认知症状之前^[16]。有证据表明视网膜上 AD 相关病理改变的进展可归因于中枢神经系统的神经退行性疾病,因为视网膜是颅脑神经的延伸。转基因免疫接种

的 AD 小鼠的视网膜生物成像揭示了当颅内 A β 斑沉积减少时,视网膜中的 A β 斑也显著减少^[3]。这一点提示视网膜中 AD 变化的病理过程动态揭示了颅内 AD 变化的病理过程。2011 年出版的最新 AD 诊断标准中肯定了 A β 和 tau 蛋白(形成神经原纤维缠结 NFTs)在诊断中的意义^[17]。在一项 AD 大鼠试验中,研究人员发现其视网膜中(特别是神经节细胞 RGCs)存在 A β 沉积^[18],而且视网膜 AD 病理改变早于大脑出现病理改变。所以有学者提出与视觉相关皮质和视网膜的病理改变早于与记忆相关皮质的改变,即使后者萎缩的程度在疾病的进展中严重且明显,但从“早”这一点上,前者却是占了优势^[19]。眼睛是大脑的窗户,为我们提供了一个可以无创观察和研究的有效途径。

3.2 口服姜黄素后视网膜 A β 斑自发荧光照相

姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属 *Curcuma L.* 植物的根茎中提取的一种天然有效成分,可溶于甲醇、乙醇、醋酸、丙酮和氯仿等有机溶剂,在水中溶解度低^[20]。随着对姜黄素研究的日益深入,已发现其具有抗炎、抗氧化、调脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗凝、抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化等广泛的药理活性,且毒性低、不良反应小等特点^[21-22]。体外姜黄素标记法检测 AD 小鼠视网膜 A 类斑块的研究表明,姜黄素可以有效的与 A β 斑特异性结合^[2]。本研究 17 例患者口服姜黄素前后分别行眼底自发荧光照相,其中 5 例服药后眼底自发荧光照相视网膜 A β 斑为阳性,阳性率为 29.41%,对照组 17 人口服姜黄素后眼底荧光照相无阳性发现,其阳性率为 0.00%。表明姜黄素标记 A β 斑,通过眼底照相可以观察到 AD 患者视网膜 A β 斑的存在。但是否可作为临床诊断中的诊断方法仍需要进一步扩大试验组受试者样本量。对于其存在的假阴性,还需要进一步补充检测确证。此外,本次试验排除了可以出现眼底自发荧光阳性的疾病,例如老年黄斑病变、中心浆液性脉络膜视网膜病变、视网膜色素变性、多发性一过性白点综合征、视乳头玻璃疣等,其中老年黄斑变性患者眼底玻璃膜疣的眼底自发荧光中微小病变型可出现 1 或 2 个异常点状高荧光,荧光强度略高于背景荧光^[23]。但其在服用姜黄素前后眼底自发荧光斑不发生变化,而本次阳性的患者均为服用姜黄素后在眼底自发荧光照相中新出现了荧光斑,可予以鉴别。

目前,国内公认正采用电子断层扫描仪(PET)进行大脑内淀粉样蛋白的聚集及测定脑脊液内

A β 42 的水平进行疾病的诊断与分期^[24]。这种方法由于仪器价格高昂,普及不够广泛,存在程序相对复杂,对检测人员技术要求较高,检查费用偏高等问题,不适合作为阿尔兹海默病患者筛查的手段。通过本研究表明,口服姜黄素眼底自发荧光照相有特异性高,操作简便,快捷,检查费用低,便于普及等优点,可能为 AD 的临床诊断提供一种新的客观检查手段。本研究显示其阳性率偏低,只有 29.41%,分析其原因可能有以下几种可能:(1)人类罹患 AD 的原因是复杂的,淀粉样蛋白瀑布级联学说仅仅是其起病的原因之一,并不能代表所有的起病原因,因此并非所有的 AD 患者均有淀粉样蛋白的沉积。Cheng-ying 等^[25]学者的一项对 AD 和帕金森氏病(PD)患者的视网膜组织进行的研究就未发现 A β 、过度磷酸化的 tau 蛋白及 α 突触核蛋白的视网膜沉积。Schon 等^[26]的研究也未在 AD 患者的视网膜找到过度磷酸化的 tau 蛋白及 A β 的沉积。(2)目前 AD 患者临床诊断主要依靠临床表现、心理量表和核磁,缺乏特异性,因此在诊断为 AD 的患者中存在假阳性者。(3)口服姜黄素的血药浓度低,生物利用度不高,目前尚缺乏明确的服用姜黄素剂量与产生视网膜 A β 斑的效价比资料。有关姜黄素类似物的研究表明,双去甲氧基姜黄素(BDMC)同淀粉样蛋白有更强的结合特性,为我们进一步提高自发荧光照相效果提供可能^[27]。未来关于姜黄素的研究可能需要研发一种更直接的作用于眼部的姜黄素制剂或者静脉给药来减少姜黄素在消化、循环、吸收中的消耗。(4)根据文献资料,姜黄素结合的 A β 斑需要的激发与发射光谱分别为 550/25 nm 和 605/70 nm^[2,28]。在眼科实践中,我们选择了 Spectralis HRA+OCT 的 AF 模式进行视网膜荧光摄影,AF 模式的激发光是与之最为接近的,但仍然在光谱上有所差异,并且 Spectralis HRA+OCT 的 AF 成像模式中未添加 605nm 的发射光滤光片,因此很可能 AD 视网膜中存在与 A β 蛋白结合的姜黄素,但由于激发光和发射光未达到最佳的光谱而导致其发射的荧光被湮没于 RPE 细胞形成的背景荧光中。(4)技术性假阴性:任何一项实验室标本的检测,都会不同程度受到试剂、操作环境、设备、操作技术等多种因素的影响。综上所述,以上情况在检测过程中可能会造成其结果的假阴性。

本研究表明姜黄素标记 A β 斑眼底自发荧光照相相对诊断阿尔兹海默病有一定的临床意义。但是,可能出现假阴性结果,提示未来对 AD 视网膜 A β 斑

荧光照相的研究需要对姜黄素或姜黄素类似物的剂型或给药方式、剂量及荧光激发方式进行改进,完善诊断标准并优化其特异性、灵敏度和正确率。

参考文献

- [1] 赵若聪,刘琼,何晓阳,等.线粒体动力学失衡和环境神经毒物对阿尔茨海默病病理进程影响的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):101-105.
- [2] 王维丹,刘炜,汪永光,等.轻度认知障碍情景记忆损伤的神经心理学研究进展[J].中国老年学杂志,2015,35(3):824-827.
- [3] Maya Koronyo-Hamaoui, Yosef Koronyo, Alexander V. Ljubimov, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model[J].Neuroimage,2011,54(S1):S204-217.
- [4] Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, et al. Amyloid-beta 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: Validation of two novel assays [J].J Alzheimers Dis, 2015,43(1):483-491.
- [5] Miyakawa T. Electron microscopy of amyloid fibrils and microvessels [J].Annals of the New York Academy of Sciences,1997(826):25-34.
- [6] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement,2011,7(3):257-262.
- [7] Schneider P, Buerger K, Teipel S, et al. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatry,2011,70(2):145-151.
- [8] Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial[J]. Arch Neurol,2010,67(1):71-79.
- [9] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement,2011,7(3):257-262.
- [10] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J].Alzheimers Dement,2011,7(3):280-292.
- [11] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement,2011,7(3):270-279.
- [12] Du LY, Chang LY-L, Ardiles AO, et al. Alzheimer's Disease-Related Protein Expression in the Retina of Octodon degus [J].Plos One,2015,10(8):e0135499. [DOI:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135499]
- [13] Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(1):38-48.
- [14] Jack CR, Jr., Lowe VJ, Senjem ML, et al.¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. Brain, 2008, 131(Pt 3):665-680.
- [15] Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease[J]. Ann Neurol, 2010, 67(3):317-324.
- [16] 田金洲,时晶,张学凯,等.2011年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(4):91-100.
- [17] Albert MS,DeKosky ST,Dickson D,et al.The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup[J].Alzheimer's & Dementia,2011,7(3):270-279.
- [18] Ning A, Cui JZ, Tu E, et al. Amyloid beta leads to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008(49):5136-5143.
- [19] McKee A, Au R, Cabral H, et al. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(6):621-630.
- [20] 罗廷顺,李洪文,刘正文,等.姜黄素的提取分离与药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2011,26(2):102-107.
- [21] 余美荣,蒋福升,丁志山.姜黄素的研究进展[J].中草药,2009,40(5):828-831.
- [22] 湛辉,张景辉,刘文琪.姜黄素抗血吸虫病肝纤维化及其机制的实验研究[J].中草药,2009,40(8):1274-1277.
- [23] 宣懿,赵培泉,彭清.年龄相关性黄斑变性患者眼底玻璃膜疣的自发荧光特征[J].中华眼科杂志,2010,46(8):708-713.
- [24] Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, et al. Alzheimer's disease in the retina: Imaging retinal amyloid plaques for early diagnosis and therapy assessment[J]. Neuro-degenerative diseases, 2012, 10(1-4):285-293.
- [25] Ho CY, Troncoso JC, Knox D, et al. Beta-amyloid, phospho-tau and alpha-synuclein deposits similar to those in the brain are not identified in the eyes of Alzheimer's and Parkinson's disease patients[J]. Brain pathology (Zurich, Switzerland), 2014, 24(1):25-32.
- [26] Schon C, Hoffmann NA, Ochs SM, et al. Long-term in vivo imaging of fibrillar tau in the retina of P301S transgenic mice [J]. Plos One, 2012(31):e53547. [DOI:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053547]
- [27] Emma R. Veldman, Zhisheng Jia, Christer Halldin, et al. Svedberg. Amyloid binding properties of curcumin analogues in Alzheimer's disease postmortem brain tissue [J]. Neuroscience Letters, 2016, 630(6):183-188.
- [28] Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, et al. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model [J]. Journal of neurochemistry, 2007, 102(4):1095-1104.