

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2020.05.026

核桃健脑的研究进展

许成梅¹, 马雅鸽¹, 张 希¹, 陈朝银^{2,3}, 赵声兰¹✉

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500;

2. 云南经济管理学院, 云南 昆明 650106;

3. 云南省林业与草原科学院, 云南 昆明 650201)

摘 要: 核桃具有改善学习记忆、保护神经细胞、调节胆碱能功能障碍和抗氧化、抗炎等作用, 是传统的健脑食品。已知主要功能成分为鞣花酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、褪黑素、维生素 E、丁香酸、咖啡酸、阿魏酸、芥子酸、香豆酸等, 主要靶点为前列腺素合成酶。已有核桃改善记忆的发明专利 300 多件, 其中授权 40 多件, 保健食品批文 16 个, 但其功能成分的标识还限于亚油酸、亚麻酸和蛋白质, 对其它记忆功能成分及含量的认可还有待研究。

关键词: 核桃; 健脑; 改善记忆; 认知; 前列腺素合成酶

中图分类号: TS201.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2020)05-0181-09

网络首发时间: 2020-08-27 15:36:45

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3863.TS.20200827.1209.001.html>

Research Progress on Brain-invigorating of Walnut

XU Cheng-mei¹, MA Ya-ge¹, ZHANG Xi¹, CHEN Chao-yin^{2,3}, ZHAO Sheng-lan¹✉

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China;

2. Yunnan University of Business Management, Kunming, Yunnan 650106, China;

3. Yunnan Academy of Forestry and Grassland Sciences, Kunming, Yunnan 650201, China)

Abstract: Walnut has the functions of improving learning and memory, protecting nerve cells, regulating cholinergic dysfunction, antioxidant, anti-inflammatory and so on. It is a traditional brain-invigorating food. The main functional ingredients of walnut are known as ellagic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, melatonin, vitamin E, syringic acid, caffeic acid, ferulic acid, sinapic acid, coumaric acid, etc. And the main functional target of walnut is prostaglandin synthase. There are more than 300 invention patents for walnuts to improve memory, of which more than 40 are authorized, and 16 health food approvals. However, the identification of walnut functional ingredients is still limited to linoleic acid, linolenic acid and protein, and the recognition of other memory functional ingredients and contents remains to be studied.

Key words: walnut; brain-invigorating; improving memory; cognition; prostaglandin synthase

核桃系胡桃科(Juglandaceae)胡桃属(*Juglans*

L.)、山核桃属(*Carya* Nutt.)、喙核桃属(*Annamocarya* A. Chev.)等乔木植物的果实^[1], 是优良的果木兼用及世界公认的良好生态和经济型树种。核桃仁含油 58.8%、含蛋白质 14.9%, 富含 ω -6 及 ω -3 脂肪酸以及神经酸、鳕鱼油酸、角鲨烯、植物固醇、生育酚、褪黑素、黄酮等功能性成分, 有“木本油料之王”的美称。核桃有优

收稿日期: 2020-05-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760735); 云南省生物医药重大专项(2018ZF013); 云南省科技厅-云南中医药大学联合专项重点项目(2019FF002-006)

作者简介: 许成梅, 女, 1995 年出生, 在读硕士生, 研究方向为中药资源开发与利用。

通讯作者: 赵声兰, 女, 1962 年出生, 教授, 研究方向为药食资源研究与开发利用。

异的生态效益、丰富的营养医药功能。我国核桃种植面积和产量均居世界第一，云南省又居全国之首，其种植面积已达 4 300 万亩^[2]。《本草纲目》记载，“胡桃仁颇类其状”，是传统健脑益智食物^[3]。利用 CNKI 数据库，以主题“核桃”并含“记忆”或含“健脑”或含“老年痴呆”的论文进行检索，共获 37 篇中文论文；采用 Pubmed 数据库，以题目/摘要含“walnut”和“memory”或含“walnut”和“Alzheimer's disease”的论文进行检索，共获 33 篇，且表明近年文献有一定增长趋势，有效部位主要为油和蛋白等，主题主要涉及水迷宫等（见图 1 左）。中国专利公布公告

（<http://epub.sipo.gov.cn/gjcx.jsp>）有核桃健脑及改善记忆的公开发明专利 300 多件，其中已获授权 45 件（见图 1 右），虽声称有“健脑”、“改善记忆力”等功能，但缺乏功能实验数据，多采用核桃油、核桃仁、去衣核桃仁进行复方配制，多涉及籽类、豆类、参类、花卉、水果等数百种食材、中草药和食品添加剂^[4]。二十二碳六烯酸（DHA）是脑细胞和神经细胞的基本组成部分，对神经系统的发育极为重要，它为神经系统的发育提供“原材料”，有助于提高学习记忆能力^[5]，许多核桃健脑相关专利都添加该功能性成分。

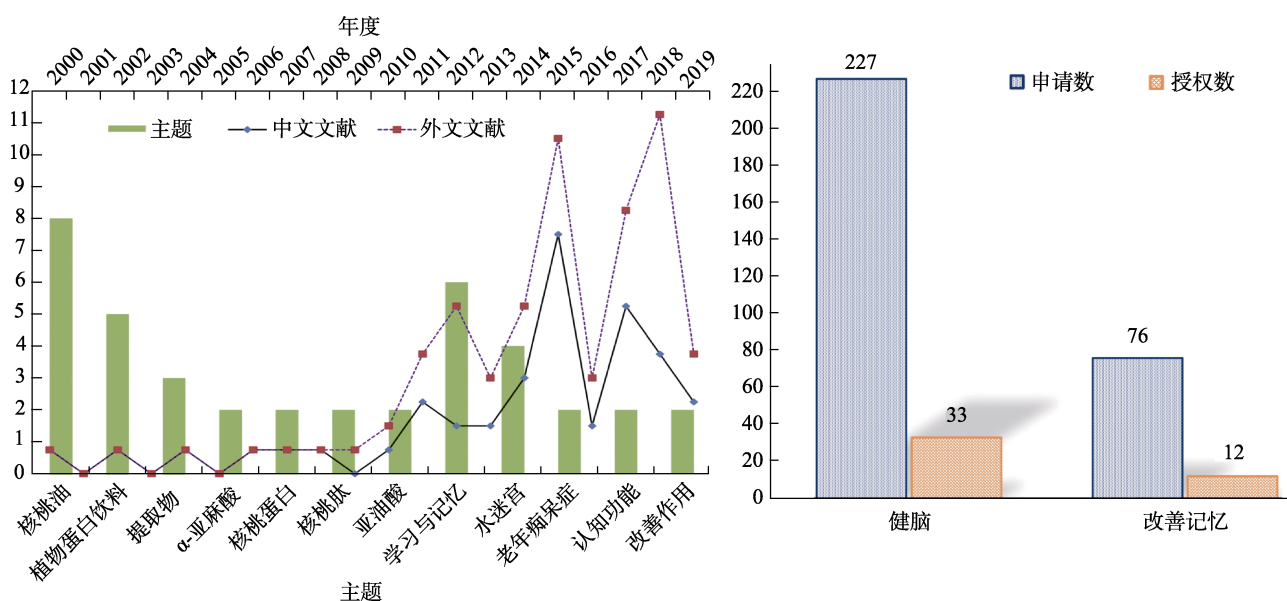


图 1 核桃健脑及学习记忆的中外文献（左）及我国的专利（右）数量

1 核桃饮食干预对学习记忆的影响

1.1 对工作记忆的影响

有研究表明，对年轻、健康、正常的成年人，核桃有增强推论推理能力的功效^[6]，其摄入量与人的认知测试成绩呈正相关^[7]。特别是针对老年人或衰老人群，作用较为显著，说明核桃中的许多神经保护性化合物可能会减缓衰老伴随的记忆和认知能力下降。

1.2 对空间记忆的影响

核桃饮食干预使初断乳小鼠的空间学习记忆能力显著提高，自发活动能力增强^[8]，可能是核桃中富含的大脑神经元细胞必需的物质基础不饱和脂肪酸发挥重要作用，促进小鼠脑发育。显著

减轻 D-半乳糖（D-Gal）模型大鼠的空间记忆缺陷和新物体识别能力的降低^[9]。大鼠行为学测试、脑组织及血清生化指标检测显示核桃油可增强大鼠的空间学习记忆能力，其机制可能与乙酰胆碱系统有关^[10]。

1.3 对认知的影响

核桃可改善老年大鼠的认知和运动功能障碍。大鼠每天补充 400 mg/kg 的核桃可显著减轻重金属镉引起的抑郁、焦虑和记忆障碍，神经化学异常也恢复正常^[11]。重金属具有较强的神经毒性，可引起组织损伤和神经细胞死亡，而核桃中大量的神经保护物质可减弱这种神经毒性。暴露于顺铂的青春大鼠的探索行为和记忆力显著降

低,但食用核桃后可得到改善^[12]。

2 核桃不同部位的改善记忆研究

2.1 核桃仁及其提取物

核桃仁(WK)含不饱和脂肪酸、多酚、维生素 E、磷脂和蛋白质等改善记忆成分^[13]。给予妊娠期和哺乳期的大鼠 WK,对其成年子代进行 Morris 水迷宫实验,发现其子代的学习记忆能力有所改善^[14]。给阿尔茨海默病(AD)大鼠分别灌胃 WK 丙酮、乙醇、水提取物,行为学实验和神经元超微结构观察结果显示丙酮提取物改善记忆的效果最好^[15]。另有研究表明 WK 丙酮提取物可较好地防治 AD^[16]。

2.2 核桃油

核桃油(WO)富含的多不饱和脂肪酸可通过促进神经元生长从而恢复认知障碍或神经元缺陷^[17]。在雌性大鼠饲料中添加 WO 后对其学习记忆能力有明显的改善作用^[18]。水迷宫实验研究发现 WO 改善小鼠的学习记忆能力显著优于 α -亚麻酸和亚油酸^[19]。

2.3 核桃粕及其水解物

核桃粕(WM)为核桃压榨核桃油后的副产物,含丰富的蛋白质及必需氨基酸。适量喂食 WM 可明显改善大鼠学习记忆能力和抗氧化功能^[20]。脱脂核桃粕水解物(DWMH)能改善 D-Gal 所致的学习记忆障碍^[21],与茶多酚联合治疗对记忆缺陷小鼠的记忆损伤逆转有更好的效果^[22]。

2.4 核桃种皮

核桃内种皮含芦丁、没食子酸、绿原酸等黄酮和多酚类化合物,可以通过发挥抗氧化、抗炎、抗衰老、改善记忆等多重功效^[23],清除细胞和组织内的自由基和炎性介质等方式来保护脑细胞结构和功能的完整^[24]。研究表明,D-Gal 增加了模拟胆碱能功能障碍的小鼠大脑中乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性,而核桃种皮对脑部损伤以及学习和记忆障碍有较好的保护作用,可能与抑制胆碱酯酶活性有关^[25]。

3 核桃化学成分的改善记忆研究

核桃含多酚、黄酮类、不饱和脂肪酸、褪黑素和维生素 E 等潜在的神经保护化合物,可增强

记忆力和认知能力,改善与氧化应激和炎症相关的神经元效应^[26]。

3.1 多酚物质

核桃仁、核桃衣中含丁香酸、鞣花酸、咖啡酸、香豆酸、阿魏酸、芥子酸等优势酚类化合物(33.83、5.90、0.24、0.14、0.06、0.05 mg/100 g 核桃仁;1 003.24、128.98、4.86、41.80、2.93、2.17 mg/100 g 核桃衣)^[27]以及槲皮素、芦丁等黄酮类化合物。核桃内种皮多酚提取物可减轻 D-Gal 导致的行为迟钝,并能减轻小鼠脑部的氧化损伤^[28]。研究表明核桃多酚对小鼠的记忆获取和记忆再现有明显的改善作用^[25]。槲皮素可减轻 β 淀粉样蛋白(A β)对大鼠空间学习和记忆的不利影响^[29]。芦丁可预防阿霉素引起的认知能力下降、骨髓抑制和脑部氧化应激^[30]。

3.2 褪黑素

WK 中有较高含量的褪黑素(10.48%~15.09% ng/g)^[31]。通过给大鼠补充核桃后发现核桃中的膳食因子褪黑素可能有助于触发海马神经元信号转导,以形成学习和记忆^[32]。褪黑素能改善 D-Gal 模型大鼠的学习记忆能力^[33],另对 SD 大鼠的记忆障碍有改善作用^[34]。慢性褪黑素治疗可以逆转衰老和乙醇中毒小鼠的认知障碍^[35]。

3.3 亚油酸

核桃油中亚油酸含量可高达 62.20%,属 n-6 多不饱和脂肪酸,它与 n-3 多不饱和脂肪酸在体内的平衡对于稳定细胞膜功能、调控基因表达、维持细胞因子和脂蛋白平衡、抗心血管病、促进生长发育,特别是健脑等方面起着重要作用^[36]。亚油酸可显著提高大鼠的空间学习记忆能力^[37]。

3.4 亚麻酸

核桃油中亚麻酸含量约 13.45%^[38],属 n-3 系列多烯酸,它的最终代谢产物二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)在维持突触可塑性、神经细胞膜稳定性和神经发生等方面起着重要作用。 α -亚麻酸一定程度上能提高大鼠的学习记忆能力^[39]。

3.5 维生素 E

核桃含多种维生素,其中维生素 E(VE)含量最高,达 385.6 μ g/g^[38]。VE 和 VC 乳化剂能够

促进小鼠的学习和记忆能力^[40]。VE 的抗氧化作用显著,核桃里的诸多成分能够改善大脑的代谢平衡,保护神经细胞膜功能,VE 复合核桃油后作用显著提升,能增强大鼠的学习记忆能力^[41]。

4 核桃改善记忆或健脑的机制研究

4.1 抗氧化

许多研究表明,抗氧化是核桃及其相关成分改善记忆的主要作用机制之一。如:核桃饲养的痴呆模型小鼠表现出活性氧水平、脂质过氧化和蛋白质氧化水平降低以及抗氧化酶活性增强,表明核桃可以通过清除自由基和保护抗氧化状态来减轻氧化应激,从而减少 AD 对脂质和蛋白质的氧化损伤^[42]。补充核桃通过调节大鼠海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)和脂质过氧化水平来保护认知功能的下降^[32]。核桃肽具有延缓小鼠学习记忆衰退的作用,机制可能与其抗氧化性有关^[43];还可通过减少氧化应激,抑制细胞凋亡,调节神经递质功能,维持海马 CA3 区锥体神经元以及增加脑组织中磷酸化钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (p-CaMK II) 的水平改善东莨菪碱所致的小鼠记忆障碍^[44]。注射 A β 25-35 诱导的 AD 小鼠补充核桃肽后,有效改善了认知和记忆障碍,恢复机体抗氧化酶和炎症介质水平,表明核桃肽可能通过降低炎症反应和调节抗氧化系统对 AD 有保护作用^[45]。研究表明,核桃种皮改善学习记忆能力的可能机制是降低氧化损伤并限制神经炎症^[25]。丁香酸(25 mg/kg/d)可通过其抗氧化、抗凋亡作用,对溴氰菊酯所致的 CA1/3 锥体神经元的神经毒性和氧化损伤具有保护和治疗作用^[46]。咖啡酸能明显改善慢性铝过负荷大鼠的学习记忆能力障碍,减轻大鼠海马神经细胞的损伤,阻止丙二醛(MDA)含量增加、AChE 和 MAO-B 活性升高以及超氧化物歧化酶(SOD)活性的降低。腹腔注射阿魏酸(150 mg/kg)可显著提高未适应实验环境大鼠的长期记忆保持能力,这与阿魏酸调节血红素加氧酶(HO)的酶活性有关^[47]。芥子酸能预防 AD 大鼠记忆丧失,并改善氧化应激^[48]。褪黑素逆转大鼠的认知障碍,与其抗氧化特性有关^[34],可防止神经细胞产生氧化损伤^[31],提高大鼠血清抗氧化容量,提高大脑海马区 SOD 活性、

降低 MDA 的含量^[33]。

4.2 抗炎和神经细胞保护作用

在用脂多糖(LPS)诱导炎症反应的小鼠小胶质瘤(BV2)细胞模型中,发现核桃多酚提取物具有良好的抗炎及细胞保护作用。富含多酚的核桃水提取物能抑制纹状体多巴胺(DA)及其代谢物的耗竭,通过发挥神经保护作用而显著改善帕金森病样运动障碍^[49]。鞣花酸治疗可改善 APP/PS1 小鼠的空间学习和记忆障碍,显著降低海马神经元凋亡和 A β 沉积,表明其机制可能与抑制 A β 的产生和 tau 蛋白的过度磷酸化有关,还可能由 RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/糖原合成激酶 3 β 信号通路介导^[50];鞣花酸对链脲佐菌素诱导的散发性阿尔茨海默病(SAD)大鼠具有神经保护作用^[51]。DWMH 与茶多酚联合治疗对 H₂O₂ 损伤的人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞的保护作用明显增强^[22]。富含 α -亚麻酸的物质可增强海马神经元蛋白质合成和促进细胞分化,对大鼠大脑具有一定的营养和保健作用^[39]。VE 在防止细胞老化和改善神经细胞的生物膜功能等方面发挥重要作用^[41]。

4.3 促神经生长作用

核桃喂养 19 月龄的大鼠可显著减少纹状体和海马中多泛素蛋白的聚集,激活大脑的自噬功能^[26];另能明显增加大鼠海马神经发生,并恢复 D-Gal 诱导的海马磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(pCREB)和脑源性神经营养因子(BDNF)表达的下降^[9],还有可能是通过增强脑内 5-羟色胺(5-HT)代谢来发挥促智作用^[52]。核桃油等多不饱和脂肪酸能显著提高大鼠的学习记忆能力,其机制与调节海马组织中大麻素受体亚型(CB1)和瞬时受体电位香草醛亚型(TRPV1, TRPV2)的 mRNA 表达量有关^[53],也与酸敏感离子通道(ASICs)亚基的 mRNA 表达有关^[37]。体外培养的大鼠海马神经细胞经适当剂量的核桃油处理后,ASIC2a 和 ASIC4 的 mRNA 和蛋白表达均显著增加,且呈剂量依赖性^[18]。核桃健脑片中、高剂量可改善东莨菪碱诱导的小鼠学习记忆障碍,其作用机制与调节乙酰胆碱(ACh)的代谢,调节谷氨酸(Glu)与 γ -氨基丁酸(GABA)的比例,增加 Na⁺/K⁺-ATP 酶(Na⁺/K⁺-ATPase)的活性有

关^[54]。含核桃的开智灵组方改善记忆作用的机制可能与调节脑内 BDNF 及酪氨酸激酶 B (TrkB) 表达有关^[55]。另有研究表明脱脂核桃粕蛋白水解物的记忆改善作用可能与显著增加乙酰胆碱受体

数量有关^[56]。上述有效部位和成分机制研究结果汇总相关活性作用及靶点 (见表 1), 采用 Cytoscope 3.7.2 软件构建核桃-活性成分-功能-靶点网络图 (见图 2)。

表 1 核桃改善记忆的有效部位、成分及作用靶点

有效成分和部位 Ingredients and parts	活性作用及靶点 Active effects and targets
核桃 walnut	NMDAR、pCREB、BDNF、CB1、TRPV1、ASICs、ASIC2a、ASIC4、5-HT、泛素化蛋白; 抗氧化
核桃肽 walnut peptide	p-CaMK II、SOD、神经元; 抗氧化、抗炎、逆胆碱能
核桃仁衣 walnut kernel coat	抗氧化
鞣花酸 ellagic acid	Aβ; 抗凋亡
亚油酸 linoleic acid	CB1、TRPV1
褪黑素 melatonin	SOD、MDA; 抗氧化
维生素 E vitamin E	抗氧化
丁香酸 syringic acid	抗氧化、抗凋亡
咖啡酸 caffeic acid	SOD、MDA、MAO、神经元; 逆胆碱能
阿魏酸 ferulic acid	HO
芥子酸 sinapic acid	抗氧化

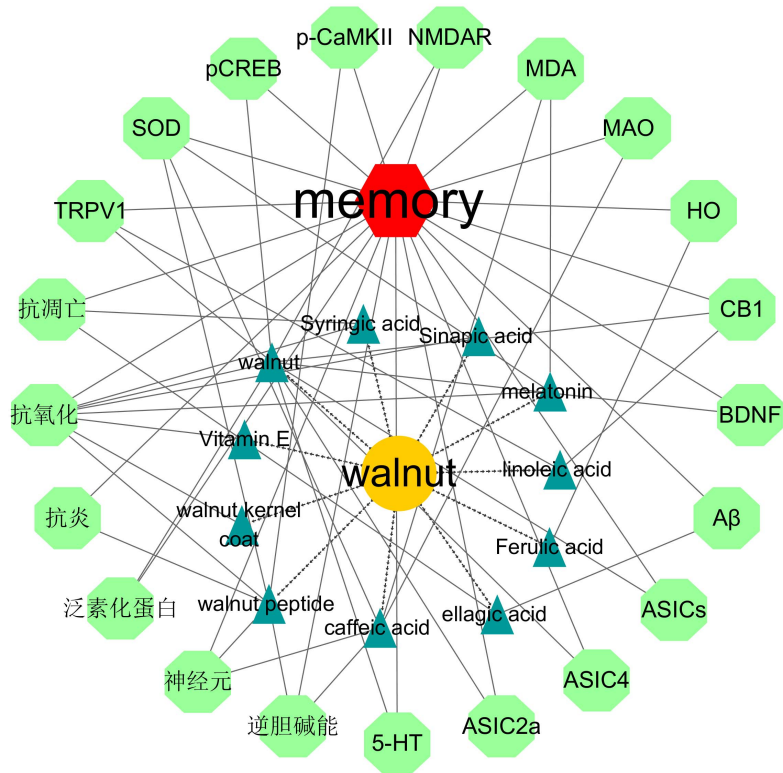


图 2 核桃有效部位、成分改善学习记忆的机制

图 2 包含 34 个节点 (1 个中药, 1 个功能, 3 个有效部位, 8 个成分与 6 个活性作用, 15 个靶点), 组成了 68 条边的核桃与记忆的相互关系。其中抗氧化活性与 7 个有效部位及成分发生相互作用, 表明抗氧化是核桃改善学习记忆的主要机制之一。

4.4 核桃主要成分靶点分析

对上述核桃 11 个主要成分鞣花酸 (ellagic acid)、油酸 (oleic acid)、亚油酸 (linoleic acid)、亚麻酸 (linolenic acid (ALA))、褪黑素 (melatonin)、维生素 E (vitamin E)、丁香酸 (syringic acid)、咖啡酸 (caffeic acid)、阿魏酸

(ferulic acid)、香豆酸(coumaric acid)、芥子酸(sinapic acid)进一步通过 TCMSP 数据库搜索潜在靶点 157 个,应用 R3.6.2 软件将其与 Genecards 和 OMIM 数据库中记忆相关靶点交集,得到 97 个交集靶点,采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建核桃-活性成分-功能-靶点网络图(见图 3),包含 110 个节点(1 个中药,1 个功能,11 个活性组分与 97 个靶点),组成了 252 条边的核桃活性成分与记忆靶点之间相互关系。靶点最多的成分是油酸、

受最多成分作用的靶点是前列腺素合成酶 PTGS1(7 个)及 2(9 个),其次是单胺氧化酶 MAOB(4 个)、核受体辅助激活因子 NCOA2 和视黄酸受体 RXRA(各 3 个)。表明核桃通过多成分、多靶点作用来改善学习记忆,其中通过 PTGS 介导的细胞增殖、分化、凋亡、炎症等过程是其主要机制之一^[57],其次是 NCOA2(又称 GRIP1、SRC-2 或 TIF2)介导的学习记忆^[58]和抗氧化^[59]机制。

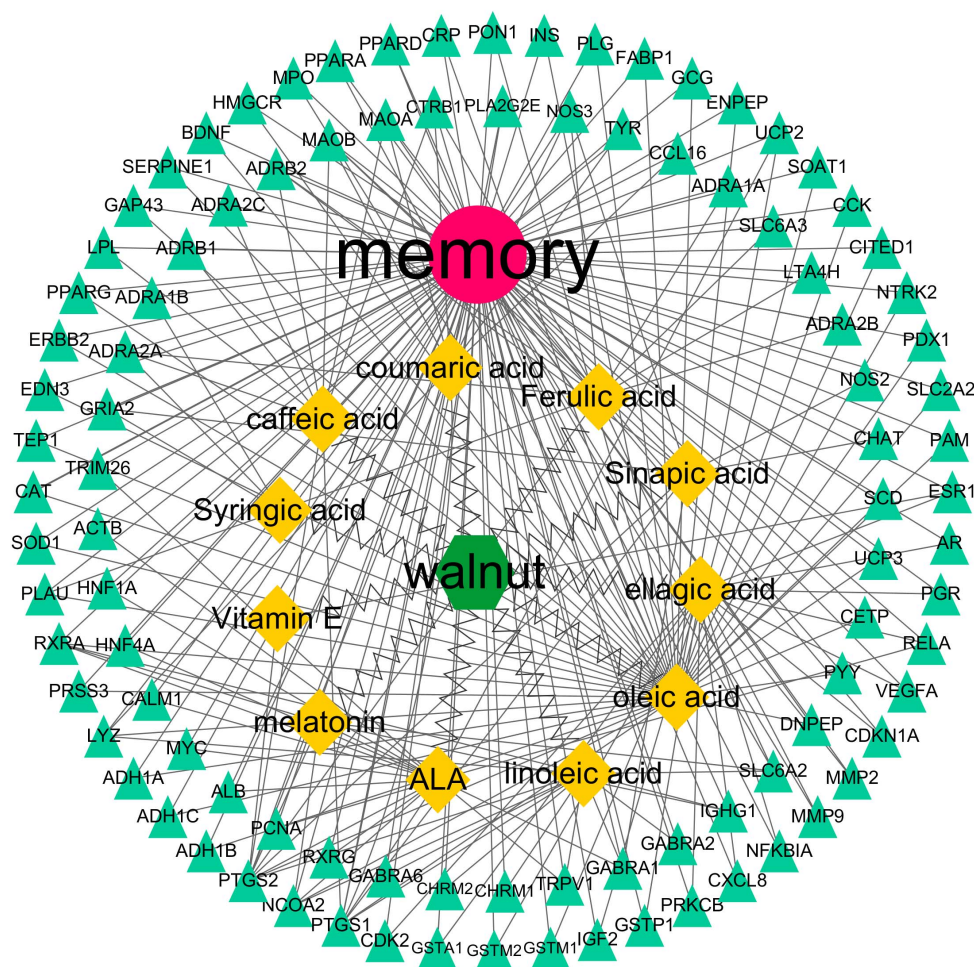


图 3 核桃有效成分改善学习记忆的靶点及机制(根据数据库靶点映射)

5 核桃产品的改善记忆研究

5.1 核桃肽

核桃肽有抗氧化、改善记忆等功能^[21]。行为学实验表明,核桃肽可以增强幼年小鼠学习和空间记忆能力、回避能力,并延缓小鼠学习记忆的衰退^[43]。核桃蛋白酶解物(WPH)及其低分子肽段(WPHL)可显著改善睡眠剥夺(SD)诱导的大鼠记忆障碍,尤以 WPHL 效果为佳^[60]。

5.2 核桃植物蛋白饮料

人群试食和初中生每日补充核桃植物蛋白饮料的研究结果表明核桃植物蛋白饮料具有一定改善记忆功能的作用^[61-62]。核桃乳可显著提高小鼠的学习记忆能力^[63]。核桃健脑及改善学习记忆的研究大多以有效成分或有效部位进行动物实验研究,效果较好。而以核桃饮品进行人群实验的研究表明,人们可通过日常补充一定的核桃植物蛋

白饮料来改善大脑功能, 巩固记忆。

5.3 核桃保健食品

我国含核桃的辅助改善记忆的保健食品有 16 个, 其中用核桃油的 10 个、用核桃仁的 6 个、名称含核桃的 5 个、胶囊剂 12 个、饮品 3 个、片剂

1 个^[64]。但其功效成分或标志性成分除自身的亚油酸 (2)、亚麻酸 (5) 和蛋白质 (1) 外主要还是外加的牛磺酸 (8)、DHA (6)、EPA (2) (见表 2), 表明对其它记忆功能成分的认可还有待研究。

表 2 含核桃的辅助改善记忆的保健食品^[64]

产品名称	批准文号	申请人	功效成分或标志性成分/100 mL(g)
亮智 R 亚麻籽油核桃油软胶囊	G20120601	南通华山药业有限公司	亚麻酸 35 g
大寨牌核桃露	G20040923	山西大寨饮品有限公司	亚麻酸 181.2 mg、亚油酸 1272.3 mg、牛磺酸 39.2 mg、乳酸锌 3.2 mg、维生素 B2 0.05 mg
三期牌脑尔软胶囊	G20040865	上海富仁生物技术有限公司	α -亚麻酸 21 g、DHA 16 g、EPA 4 g
新态牌卓尔软胶囊	G20070101	南京中脉科技发展有限公司	α -亚麻酸 6.54 g、牛磺酸 0.50 g、蛋白肽 10.47 g
百邦牌百惠软胶囊	G20050658	陕西百年健康药业有限公司	α -亚麻酸 3.55 g、亚油酸 23.2 g、牛磺酸 4.0 g
福照牌天麻核桃油软胶囊	G20100075	云南龙威生物产业有限公司	亚油酸 21.5 g、天麻素 33.1 mg
环西牌核桃苓口服液	G20080436	广东环西生物科技股份有限公司	粗多糖 40.1 mg、牛磺酸 475 mg、锌 22.7 mg、维生素 B15.9 mg
郭百年牌脑磷脂黄精片	G20090334	洛阳康华生物制品有限公司	粗多糖 431 mg、牛磺酸 72.1 mg
瑞丰牌文知多胶囊	G20060484	山西瑞丰制药集团有限公司	粗多糖 1.25 g、牛磺酸 9.98 g
海王牌 DHA 藻油锌牛磺酸软胶囊	G20130888	杭州海王生物工程有限公司	DHA 12.5 g
DHA 藻油核桃油软胶囊	G20150201	威海百合生物技术股份有限公司	DHA 24 g
母力牌海乳胶囊	G20041198	大连海晏堂生物有限公司	DHA 23.3 g、EPA 7.9 g
辅助改善记忆软胶囊	G20150289	广州丹吉儿生物科技有限公司	DHA 25 g
DHA 牛磺酸锌软胶囊	G20150801	广州健码医药生物科技有限公司	DHA 14.5 g、牛磺酸 15.8 g、锌 500.00 mg
聪滋牌摩尔农庄饮料	G20090594	云南摩尔农庄生物科技开发有限公司	牛磺酸 39 mg、锌 3.6 mg
脑力智宝胶囊	G19970311	北京脑康生物科技有限责任公司	

6 总结

改善学习记忆和延缓学习记忆能力减退是人类追求强大和健康的研究热点之一, 研究其机制是解密生命本质的一大重要课题。信息社会的飞速发展和激烈竞争对人的学习记忆和认知功能提出了越来越高的要求。学习工作压力、睡眠剥夺、失眠以及日益严重的人口老龄化所导致的学习记忆功能障碍、脑衰老等神经退行性疾病已成为影响人们健康生活的严重问题之一。国内外不断推出的相关药物大都有副作用, 传统药食同源的健脑食物如坚果类因安全性高、多种神经营养素丰富越来越受到人们的关注。核桃是传统的健脑食品, 已有相关中外文献各 30 多篇、发明专利 300 多件 (其中授权 40 多件)、保健食品批文 16 个。许多研究表明核桃的有效成分或有效部位可改善学习记忆, 其已知的活性成分及含量尚难以完全支撑核桃的健脑益智功能, 协同等作用及其机制

尚需进一步研究。随着老龄化社会的快速发展和核桃产量的快速增加, 加强核桃健脑益智等功能成分和机制的研究具有重要的科学及社会经济意义。

参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [2] 代佳和, 田洋, 杨舒雯, 等. 云南省核桃产业发展现状及对策[J]. 农产品加工, 2019(2): 78-82.
- [3] 明朝-李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [4] 国家专利检索系统[EB/OL]. <http://epub.sipo.gov.cn/gjcx.jsp>.
- [5] 卢定强, 陈钧, 陈洁, 等. 二十二碳六烯酸和脑的健康[J]. 江苏理工大学学报, 1996, 17(5): 10-15.
- [6] PRIBIS P, BAILEY R N, RUSSELL A A, et al. Effects of walnut consumption on cognitive performance in young adults[J]. British Journal of Nutrition, 2012, 107(9): 1393-1401.
- [7] ARAB L, ANG A. A cross sectional study of the association between walnut consumption and cognitive function among adult us populations represented in NHANES[J]. The journal of nutrition, health & aging, 2015, 19(3): 284-290.

- [8] 虞立霞, 姚奎章, 夏君霞, 等. 核桃对发育期小鼠认知功能的改善作用[J]. 营养学报, 2015, 37(2): 185-188.
- [9] AN L, SUN Y, ZHANG W, et al. Walnut diets up-regulate the decreased hippocampal neurogenesis and age-related cognitive dysfunction in d-galactose induced aged rats[J]. Food & Function, 2018, 9(9): 4755-4762.
- [10] 王丽梅, 叶诚, 郭艳芬, 等. DHA 油与其他 4 种油脂对大鼠空间学习记忆、脂质过氧化及其血脂水平的影响[J]. 中国油脂, 2013, 38(3): 34-38.
- [11] BATOOL Z, AGHA F, TABASSUM S, et al. Prevention of cadmium-induced neurotoxicity in rats by essential nutrients present in nuts[J]. Acta Neurobiologiae Experimentalis, 2019, 79(2): 169-183.
- [12] SHABANI M, NAZERI M, PARSANIA S, et al. Walnut consumption protects rats against cisplatin-induced neurotoxicity [J]. Neurotoxicology, 2012, 33(5): 1314-1321.
- [13] LI L, TSAO R, YANG R, et al. Fatty acid profiles, tocopherol contents, and antioxidant activities of heartnut (*Juglans ailanthifolia* var. *cordiformis*) and Persian walnut (*Juglans regia* L.)[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55: 1164-1169.
- [14] ASADI-SHEKAARI M, KARIMI A, SHABANI M, et al. Maternal feeding with walnuts (*Juglans regia*) improves learning and memory in their adult pups[J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2013, 3(4): 341-346.
- [15] 付艾妮, 朱书秀, 艾永循, 等. 核桃仁提取物对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力和海马区神经元的保护作用[J]. 医药导报, 2015, 34(6): 722-725.
- [16] 周丽莎, 朱书秀, 望庐山. 核桃仁提取物对老年痴呆模型大鼠 Ach、ChAT 及 AchE 活性的影响[J]. 中国医院药杂志, 2011, 31(6): 446-449.
- [17] LUCHTMAN D W, SONG C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies[J]. Neuropharmacology, 2013, 64: 550-565.
- [18] WANG L M, YI Y, YAO Y L, et al. Walnut oil improves spatial memory in rats and increases the expression of acid-sensing ion channel genes Asic2a and Asic4[J]. Food science & nutrition, 2019, 7(1): 293-301.
- [19] 陈亮, 王丽梅, 郭艳芬, 等. 核桃油、紫苏油、 α -亚麻酸、亚油酸对大鼠学习记忆的影响[J]. 中国油脂, 2011, 36(10): 33-37.
- [20] 樊永波, 陶兴无, 马琳, 等. 核桃饼粕对大鼠学习、记忆和抗氧化功能的影响[J]. 食品科学, 2013, 34(17): 323-326.
- [21] CHEN H, ZHAO M, LIN L, et al. Identification of antioxidative peptides from defatted walnut meal hydrolysate with potential for improving learning and memory[J]. Food Research International, 2015, 78: 216-223.
- [22] SHENG J, YANG X, LIU Q, et al. Coadministration with tea polyphenols enhances the neuroprotective effect of defatted walnut meal hydrolysate against scopolamine-induced learning and memory deficits in mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(3): 751-758.
- [23] FAO/WHO. Protein quality evaluation[M]. Food and Agriculture Organization of United Nations, 1990, 66.
- [24] CLARASZEK W, ATHEK. Solubification and amino acid composition of walnut[M]. 1995, 190.
- [25] LIU J, CHEN D, WANG Z K, et al. Protective effect of walnut on d-galactose-induced aging mouse model[J]. Food science & nutrition, 2019, 7(3): 969-976.
- [26] POULOSE S M, BIELINSKI D F, SHUKITT-HALE B. Walnut diet reduces accumulation of polyubiquitinated proteins and inflammation in the brain of aged rats[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(5): 912-919.
- [27] COLARIC M, VEBERIC R, SOLAR A, et al. Phenolic acids, syringaldehyde, and juglone in fruits of different cultivars of *Juglans regia* L[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53: 6390-6396.
- [28] 张泽生, 王霄然, 王田心, 等. 核桃内种皮提取物对小鼠脑损伤的改善作用[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(11): 190-194.
- [29] KARIMPOUR M, RAHBARGHAZI R, TAYEFI H, et al. Quercetin promotes learning and memory performance concomitantly with neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus[J]. Int J Dev Neurosci, 2019, 74: 18-26.
- [30] RAMALINGAYYA G V, GOURISHETTI K, NAYAK P G, et al. Rutin protects against doxorubicin-induced cognitive dysfunction while retaining the anticancer potential of Dox in a murine model of N-Methyl-N-Nitrosourea-induced mammary carcinoma[J]. Journal of Environmental Pathology Toxicology and Oncology, 2019, 38(2): 153-163.
- [31] 耿树香, 宁德鲁, 李勇杰, 等. 云南省核桃维生素 B 及褪黑激素的检测分析[J]. 食品与营养科学, 2017, 6(1): 43-50.
- [32] HICYILMAZ H, VURAL H, DELIBAS N, et al. The effects of walnut supplementation on hippocampal NMDA receptor subunits NR2A and NR2B of rats [J]. Nutritional Neuroscience, 2017, 20(3): 203-208.
- [33] 陈微, 陈晓峰. 褪黑素对 D-半乳糖模型大鼠记忆能力及大脑 SOD、MDA 的影响[J]. 中国民康医学, 2009, 21(12): 1338-1339.
- [34] 刘芳娥, 刘利兵, 化前珍, 等. 褪黑素对睡眠剥夺大鼠记忆的影响[J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(3): 147-149.
- [35] RAGHAVENDRA V, KULKARNI S K. Possible antioxidant mechanism in melatonin reversal of aging and chronic ethanol-induced amnesia in plus-maze and passive avoidance memory tasks[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2001, 30(6): 595-602.
- [36] 齐婕, 尹桂香, 罗红. 植物油多不饱和脂肪酸对机体健脑作用的研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2007, 8(4): 42-45.
- [37] 王杰, 王丽梅, 赵秀举, 等. 不同油脂对大鼠空间学习记忆的影响及与 ASICs 亚型受体的关系[J]. 中国油脂, 2015, 40(2): 40-45.

- [38] 万本屹, 董海洲, 李宏, 等. 核桃油的特性及营养价值的研究[J]. 西部粮油科技, 2001, 26(5): 18-20.
- [39] 田枫, 齐晓旭, 郑振. α -亚麻酸对大鼠学习记忆功能和海马神经元的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29: 664-666.
- [40] 张昭, 崔岗, 李富如. 大豆磷脂乳化剂对小鼠学习记忆的影响[J]. 北京医科大学学报, 1995, 27(4): 252.
- [41] 王志平, 杨栓平, 李文德, 等. 核桃油及维生素 E 复合核桃油对动物功能行为影响的研究[J]. 山西医药杂志, 2000, 29(4): 325-326.
- [42] PANDAREESH M D, CHAUHAN V, CHAUHAN A. Walnut supplementation in the diet reduces oxidative damage and improves antioxidant status in transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 2018, 64(4): 1295-1305.
- [43] 杜倩, 乌兰, 刘睿, 等. 核桃肽对幼年小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(6): 538-543.
- [44] REN D, ZHAO F, LIU C, et al. Antioxidant hydrolysed peptides from Manchurian walnut (*Juglans mandshurica* Maxim.) attenuate scopolamine-induced memory impairment in mice[J]. Journal of the science of food and agriculture, 2018, 98(13): 5142-5152.
- [45] ZOU J, CAI P S, XIONG C M, et al. Neuroprotective effect of peptides extracted from walnut (*Juglans sigilata* Dode) proteins on A β 25-35-induced memory impairment in mice[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 2016, 36(1): 21-30.
- [46] OGUT E, SEKERCİ R, AKCAY G, et al. Protective effects of syringic acid on neurobehavioral deficits and hippocampal tissue damages induced by sub-chronic deltamethrin exposure[J]. Neurotoxicology and teratology, 2019, 76.
- [47] MHILLAJ E, CATINO S, MICELI F M, et al. Ferulic acid improves cognitive skills through the activation of the heme oxygenase system in the rat[J]. Molecular Neurobiology, 2018, 55(2): 905-916.
- [48] SHAHMOHAMADY P, EIDI A, MORTAZAVI P, et al. Effect of sinapic acid on memory deficits and neuronal degeneration induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin in rats[J]. Polish Journal of Pathology, 2018, 69(3): 266-277.
- [49] CHOI J G, PARK G, KIM H G, et al. In vitro and in vivo neuroprotective effects of walnut (*Juglandis Semen*) in models of Parkinson's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(1): 108.
- [50] ZHONG L, LIU H, ZHANG W, et al. Ellagic acid ameliorates learning and memory impairment in APP/PS1 transgenic mice via inhibition of β -amyloid production and tau hyperphosphorylation[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(6): 4951-4958.
- [51] JHA A B, PANCHAL S S, SHAH A. Ellagic acid: Insights into its neuroprotective and cognitive enhancement effects in sporadic Alzheimer's disease[J]. Pharmacology Biochemistry Behavior, 2018, 175: 33-46.
- [52] HAIDER S, BATOOL Z, TABASSUM S. Effects of walnuts (*Juglans regia*) on learning and memory functions[J]. Plant Foods for Human Nutrition, 2011, 66(4): 335-340.
- [53] 郝靖, 王丽梅, 岳崑, 等. 部分 CB₁、TRPV₁ 亚型受体参与多不饱和脂肪酸提高大鼠空间学习记忆的机理[J]. 食品工业科技, 2014, 35(24): 351-355.
- [54] 雷孟洁, 黄圆圆, 胡巧珍, 等. 核桃健脑片对东莨菪碱诱导记忆障碍小鼠的作用及其机制考察[J]. 中国药师, 2018, 21(9): 1538-1541+1593.
- [55] 钟智, 王权, 湛正楠, 等. 开智灵组方改善小鼠记忆作用研究[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(8): 997-1002.
- [56] LI W, ZHAO T, ZHANG J. Effect of walnut protein hydrolysate on scopolamine-induced learning and memory deficits in mice[J]. Journal of Food Science and Technology, 2017, 54(10): 3102-3110.
- [57] ETTCHETO M, PETROV D, PEDROS I, et al. Hypercholesterolemia and neurodegeneration. Comparison of hippocampal phenotypes in LDLr knockout and APPswe/PS1dE9 mice[J]. Experimental Gerontology, 2015, 65: 69-78.
- [58] LIANG J, LI J L, HAN Y, et al. Calcipain-GRIP signaling in nucleus accumbens core mediates the reconsolidation of drug reward memory[J]. Journal of Neuroscience, 2017, 37(37): 8938-8951.
- [59] BAIS S, KUMARI R, PRAASHAR Y. Ameliorative effect of trans-sinapic acid and its protective role in cerebral hypoxia in aluminium chloride induced dementia of Alzheimer's type[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(2): 144-154.
- [60] WANG S, SU G, ZHANG Q, et al. Walnut (*Juglans regia*) peptides reverse sleep deprivation-induced memory impairment in rat via alleviating oxidative stress[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(40): 10617-10627.
- [61] 田粟, 冯冬颖, 姚奎章, 等. 核桃植物蛋白饮料改善记忆人群试食试验研究[J]. 中国食品学报, 2016, 16(3): 36-41.
- [62] 王安绪, 王永献, 高洁, 等. 补充核桃对学生记忆作用的随机双盲对照研究[J]. 中国食品添加剂, 2018(9): 101-106.
- [63] 虞立霞, 王伟光, 洪燕. 核桃乳改善学习记忆的实验研究[J]. 饮料工业, 2015, 18(2): 17-19.
- [64] 特殊食品信息查询平台[EB/OL]. <http://tsspxx.gsxt.gov.cn/gcbjp/tsspindex.xhtml>. 
- 备注: 本文的彩色图表可从本刊官网(<http://lyspkj.ijournal.cn/ch/index.aspx>)、中国知网、万方、维普、超星等数据库下载获取。