

· 基础研究 ·

黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病大鼠海马氧化应激和线粒体凋亡途径的影响

蔡 标^{1,2} 谢道俊² 王 艳^{1,2} 李 静¹ 汪婷婷¹ 叶 树¹ 华如鹏¹

摘要 目的 探讨黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病(AD)大鼠学习记忆的影响及其可能作用机制。**方法** SD 大鼠予以腹腔注射 D-半乳糖联合双侧海马注射 $A\beta_{25-35}$ 建立 AD 动物模型,期间给予不同剂量黄蒲通窍胶囊干预 28 天,同时设立假手术组和多奈哌齐阳性对照组。Morris 水迷宫实验测试各组大鼠逃避潜伏期变化,HE 染色观察各组大鼠海马神经元损伤情况,免疫组化法检测大鼠海马 Bax 表达,ELISA 法检测大鼠血清中谷胱甘肽(GSH)含量,比色法检测大鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性以及丙二醛(MDA)含量,Western blot 法检测大鼠海马组织细胞色素 C(Cyt C)、Bcl-2、Caspase-3 含量。**结果** 与假手术组比较,模型组逃避潜伏期明显延长,海马神经元损伤严重,GSH、Bcl-2 含量和 SOD 活性明显降低,MDA 含量和 Cyt C、Bax、Caspase-3 表达明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,黄蒲通窍胶囊组逃避潜伏期明显缩短,海马神经元损伤较轻,GSH、Bcl-2 含量和 SOD 活性明显升高,MDA 含量和 Cyt C、Bax、Caspase-3 表达明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 黄蒲通窍胶囊对 AD 大鼠的学习记忆能力有明显改善作用,可减少 AD 大鼠海马神经元的损伤,其机制可能与减少氧化应激和抑制线粒体凋亡途径有关。

关键词 黄蒲通窍胶囊;阿尔茨海默病;神经保护;氧化应激;线粒体凋亡途径

Effect of Huangpu Tongqiao Capsule on Oxidative Stress of Hippocampal Neurons and Mitochondrial Apoptotic Pathway in Rats with Alzheimer's Disease CAI Biao^{1,2}, XIE Dao-jun², WANG Yan^{1,2}, LI Jing¹, WANG Ting-ting¹, YE Shu¹, and HUA Ru-peng¹ 1 Department of Biochemistry, College of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230012); 2 Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei (230012); 3 Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031)

ABSTRACT Objective To study the effect of Huangpu Tongqiao Capsule (HTC) on oxidative stress and mitochondrial apoptotic pathway in rats with Alzheimer's disease (AD). **Methods** The AD rat model was established using intraperitoneal injection of D-galactose and intracerebral injection of amyloid- β peptide₂₅₋₃₅. Meanwhile, a sham-operation group and the Donepezil positive control group were set up. The changes of escape latency were tested using Morris water maze. The injury of hippocampal neurons was observed using HE staining. The expression of Bax was measured in hippocampal CA1 region by immunohistochemistry. The content of glutathione (GSH) in serum was detected by ELISA. The activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malonaldehyde (MDA) in serum were detected by chromatometry, and the contents of cytochrome C (Cyt C), Bcl-2, and Caspase-3 in hippocampus were detected by Western blot. **Results** Compared with the sham-operation group, the escape latency was obviously prolonged, hippocampal neurons were severely damaged, contents of GSH and Bcl-2 as well as SOD activities obviously decreased, MDA content, and expressions of Cyt C, Bax, and Caspase-3 obviously increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the escape latency was obviously shortened,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81574040)

作者单位:1. 安徽中医药大学中西医结合学院生物化学教研室(合肥 230012); 2. 安徽省中医药科学院中西医结合研究所(合肥 230012); 3. 安徽中医药大学第一附属医院脑病科(合肥 230031)

通讯作者:蔡 标, Tel: 0551-65169192, E-mail: caibiao9035@163.com

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20171018. 269

hippocampal neurons were mildly damaged, contents of GSH and Bcl-2 as well as SOD activities obviously increased, MDA content, and expressions of Cyt C, Bax, and Caspase-3 obviously decreased in the model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusions HTC could obviously improve the learning and memory ability of AD rats. It could reduce the damage of hippocampal neurons, which might be possibly related with reducing oxidative stress and inhibiting mitochondrial apoptotic pathway.

KEYWORDS Huangpu Tongqiao Capsule; Alzheimer's disease; neuroprotection; oxidative stress; mitochondrial apoptotic pathway

认知功能障碍是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的主要临床表现之一, 广泛的海马神经元缺失是其主要病理特征之一^[1]。在 AD 的发病过程中, 神经元损伤与氧化应激和线粒体凋亡途径密切相关^[2]。中医学认为 AD 属“痴呆”范畴, 基本病机为髓减脑消, 神机失用, 益气补肾、豁痰化瘀为其根本治疗大法。黄蒲通窍胶囊 (Huangpu Tongqiao Capsule, HPTQC) 主要由大黄、石菖蒲、人参、川芎、制首乌、益智仁 6 味中药组成, 是安徽中医药大学第一附属医院用于治疗痴呆的制剂, 功能益气补肾、豁痰化瘀。为了阐明黄蒲通窍胶囊治疗 AD 的作用机制, 本实验采用腹腔注射 D-半乳糖联合双侧海马注射 β -淀粉样肽₂₅₋₃₅ (β -amyloid peptide 25 - 35, $A\beta_{25-35}$) 建立 AD 大鼠模型^[3], 应用不同剂量 HPTQC 干预, 观察 HPTQC 对 AD 大鼠逃避潜伏期和神经元损伤的影响, 对氧化应激关键指标丙二醛 (malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和线粒体凋亡途径关键指标细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C)、Bax、Bcl-2、Caspase-3 的影响, 初步探讨 HPTQC 治疗 AD 的机制, 为 HPTQC 用于 AD 的临床应用提供实验依据。

材料与方法

1 动物 10 月龄 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 60 只, 雌性不限, 体重 250 ~ 350 g, 购自安徽医科大学实验动物中心, 常规饲养。动物合格证号 SXCK (皖) 2011 - 002。本实验获得安徽中医药大学动物实验中心的批准。

2 药物 黄蒲通窍胶囊 (安徽中医药大学第一附属医院院内制剂, 由大黄、石菖蒲、人参、川芎、制首乌、益智仁组成, 0.35 g/粒, 每粒含生药 1.16 g, 批号: 20130814, 按 HPLC 法测定大黄素含量为 46.2 μ g/粒, 大黄酚含量为 33.5 μ g/粒, 达到总含量不低于 25 μ g/粒的质量控制标准, 临用前加蒸馏水配制成 141 mg/mL 47 mg/mL 溶液); 盐酸多奈哌齐 (5 mg/片, 卫材 (中国) 药业有限公司, 批号: 120322A, 临用前

加蒸馏水配制成 0.14 mg/mL 溶液)。

3 试剂及仪器 $A\beta_{25-35}$ (美国 Sigma 公司, 使用前用无菌生理盐水配成 2 mg/mL 溶液, 在 37 $^{\circ}$ C 恒温孵育 7 d, 使其变成凝聚态); GSH ELISA 试剂盒及 SOD、MDA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所); Cyt C、Bax、Bcl-2、Caspase-3 兔抗大鼠抗体 (Bio-world 公司); BCA 试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司); 脑立体定位仪 (美国 Stoelting 公司); 酶标仪 (Multiskan MK2 型, 印度 Labsystem 产品); 微量注射泵 (RWD-202, 深圳瑞沃德公司); RM2016 病理切片机 (上海徠卡仪器有限公司); 高速冷冻离心机 (美国 Thermo Scientific 公司); 光学显微镜 (BX51, 日本 Olympus 公司); FCM 凝胶成像仪 (美国 Protein Simple 公司); 电泳仪 (042BR12088, 美国 Bio-Rad 公司)。

4 方法

4.1 AD 动物模型建立及药物干预 将 60 只大鼠随机分为假手术组、模型组、黄蒲通窍胶囊高剂量组 (简称 HPH, 1.41 g/kg, 按体表面积折算, 相当于临床等效量 3 倍)、黄蒲通窍胶囊低剂量组 (简称 HPL, 0.47 g/kg, 按体表面积折算, 临床等效量)、多奈哌齐阳性对照组 (简称 Don, 1.4 mg/kg, 按体表面积折算, 相当于临床等效量 3 倍), 每组 12 只。采用腹腔注射 D-半乳糖联合双侧海马注射 $A\beta_{25-35}$ 建立 AD 动物模型^[3]: 模型、HPH、HPL、Don 4 组大鼠给予腹腔注射 D-半乳糖, 100 mg/kg, 1 次/d, 共 42 d。第 21 d, 经 10% 水合氯醛腹腔注射 (380 mg/kg) 麻醉后, 将大鼠固定在脑立体定位仪上, 以前囟为原点, 向后 4.4 mm、旁开 2.2 mm 为穿刺点^[4], 用微量注射泵将 5 μ L (10 μ g) $A\beta_{25-35}$ 缓慢注入双侧海马, 以学习记忆减退和神经元出现损伤为造模成功的标志^[3]。假手术组注射等量的生理盐水。常规饲养。D-半乳糖腹腔注射 14 d 后给予药物干预, HPH、HPL、Don 组称重后灌胃给药, 模型、假手术组正常喂养, 共 28 d。

4.2 取材 大鼠麻醉后 (麻醉方法同前), 腹主动脉取血, 静置, 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清放于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存, 待测 SOD 的活性和 GSH、

MDA 的含量。每组取 6 只大鼠,处死后在冰面上取脑,仔细分离两侧海马组织,液氮速冻后置于 -80°C 冻存,用于 Western blot 法检测 Cyt C、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达。剩余的 6 只大鼠,麻醉后,经心脏灌注 4% 多聚甲醛固定^[3],取出固定的脑组织,用于 HE 染色实验观察大鼠海马神经元损伤情况、免疫组化法观察 Bax 表达。

5 观察指标及检测方法

5.1 逃避潜伏期 采用 Morris 水迷宫实验中的逃避潜伏期测定来反映大鼠的学习记忆能力。给予 D-半乳糖 37 天后开始进行逃避潜伏期实验,1 次/天,共 5 天。前 4 天进行训练,分别从水迷宫的 4 个象限将大鼠背对隐藏在水面下的平台放入水中,记录逃避潜伏期(大鼠寻找到平台所需时间)。若 90 s 内大鼠不能找到平台,将其引至平台,逃避潜伏期记录为 90 s。第 5 天,从第 3 象限将大鼠背对平台放入池中,记录此时的逃避潜伏期,作为最终结果。数据的采集和处理由 Morris 水迷宫图像自动监视处理系统完成。

5.2 海马神经元损伤情况 采用 HE 染色观察。将固定的脑组织常规处理包埋,切片(厚度为 $5\ \mu\text{m}$),二甲苯脱蜡,乙醇脱水,分别用苏木精染液和伊红染液染色,光学显微镜下观察大鼠海马 CA1 区神经元损伤情况,400 倍镜下拍照。

5.3 血清 GSH 和 MDA 含量 采用 ELISA 法检测大鼠血清中 GSH 含量,比色法检测大鼠血清中 MDA 含量。具体操作参照试剂盒说明书。

5.4 血清 SOD 活性 采用比色法检测。具体操作参照试剂盒说明书。

5.5 海马组织中 Bax 的表达 采用免疫组化法测定。将大鼠脑组织切片脱蜡至水后,水浴加热修复,滴加 H_2O_2 溶液使内源性过氧化物酶失活,每片滴加兔抗大鼠 Bax 一抗 $100\ \mu\text{L}$, 4°C 过夜;滴加山羊抗兔二抗 $100\ \mu\text{L}$ /片, DAB 显色,苏木精复染。中性树胶封片后于光学显微镜下观察海马 CA1 区 Bax 表达并拍照, Bax 阳性表达为细胞核外呈棕褐色,平均光密度值(mean optical density, MOD)被用来比较各组的差异,数据由 JeDa 801D 图像分析系统采集。

5.6 海马组织中 Cyt C、Bcl-2、Caspase-3 含量 采用 Western blot 法检测。提取海马组织总蛋白,BCA 法蛋白定量,10% SDS-PAGE 电泳分离总蛋白,转膜,封闭,加入兔抗大鼠一抗 Cyt C、Bcl-2、Caspase-3 (1:1 000), 4°C 过夜。加入山羊抗兔 IgG,加入 ECL,采用凝胶成像仪曝光并拍照。凝胶图像处理系统分析蛋白条带的灰度值。用 β -actin 作为内参,计算目的蛋白与内

参灰度值的相对比值。实验重复 3 次。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD 法,方差不齐采用 Dunnett's 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

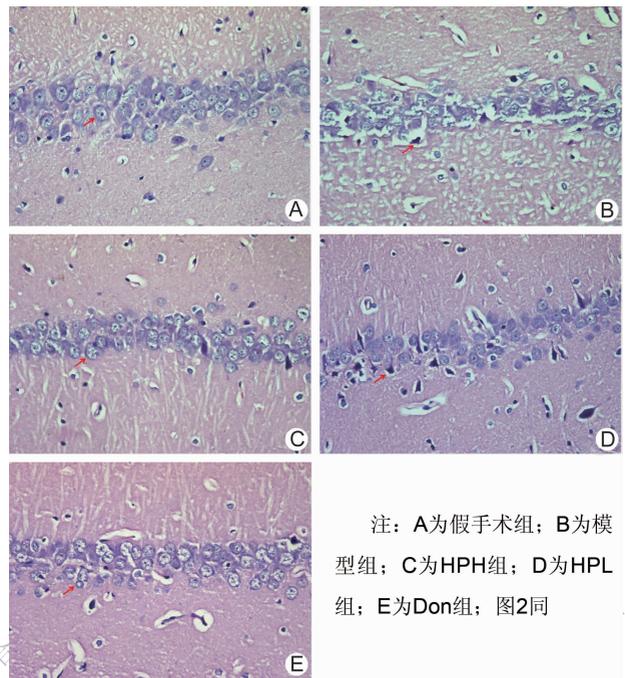
1 各组大鼠逃避潜伏期比较(表 1) 与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,HPH、HPL、Don 3 组逃避潜伏期均明显缩短($P < 0.01$)。与 Don 组比较,HPH、HPL 组逃避潜伏期差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠逃避潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(mg/kg)	逃避潜伏期(s)
假手术	12	—	14.21 ± 7.52
模型	12	—	27.35 ± 6.98*
HPH	12	840	17.21 ± 6.72 [△]
HPL	12	420	20.67 ± 7.43 [△]
Don	12	1.5	17.56 ± 6.82 [△]

注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$

2 各组大鼠海马神经元损伤情况比较(图 1) 假手术组神经元细胞和细胞核形态完整,细胞排列紧密,染色均匀呈蓝紫色,核仁深染。模型组神经元细胞形态发生明显变化,排列紊乱,间隙变大,数量减少。死亡的神经细胞多见,表现为体积缩小,胞核固缩伴有



注: A 为假手术组; B 为模型组; C 为 HPH 组; D 为 HPL 组; E 为 Don 组; 图 2 同

图 1 各组大鼠海马 CA1 区神经元损伤情况 (HE 染色, $\times 400$)

破裂。HPH 组大鼠海马神经细胞排列较紧密,染色均匀,偶有神经元损伤,HPL 组大鼠海马神经细胞排列出现紊乱状态,有部分神经元出现损伤,Don 组大鼠海马神经细胞排列紧密,损伤的神经元较少。

3 各组大鼠血清 SOD 活性及 GSH、MDA 含量比较(表 2) 假手术组 SOD 活性、GSH 含量最高,MDA 含量最低,模型组 SOD 活性、GSH 含量最低,MDA 含量最高,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,HPH、HPL、Don 组 SOD 活性、GSH 含量明显升高,MDA 含量明显降低($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠血清中 SOD 活性及 GSH、MDA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mL)	GSH (ng/mL)	MDA (nmol/mL)
假手术	12	—	140.34 ± 28.53	12.87 ± 2.21	18.36 ± 6.48
模型	12	—	90.72 ± 31.26*	8.64 ± 1.96*	29.36 ± 9.56*
HPH	12	840	128.67 ± 26.34 $\Delta\Delta$	11.35 ± 1.72 $\Delta\Delta$	20.48 ± 8.34 $\Delta\Delta$
HPL	12	420	125.83 ± 24.54 $\Delta\Delta$	10.68 ± 1.83 $\Delta\Delta$	22.51 ± 7.64 $\Delta\Delta$
Don	12	1.5	126.37 ± 25.82 $\Delta\Delta$	11.03 ± 2.05 $\Delta\Delta$	21.82 ± 8.41 $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

4 各组大鼠海马 Bax 表达比较(图 2、3) 假手术组 Bax 表达较少,模型组 Bax 表达最高,MOD 明显高于假手术组($P < 0.01$);HPH、HPL、Don 组 Bax 表达的 MOD 较模型组明显降低($P < 0.01, P < 0.05$)。

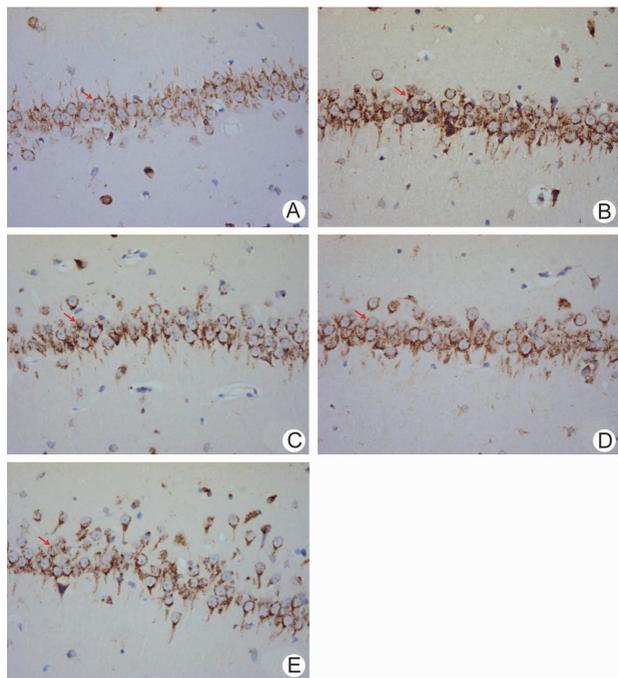
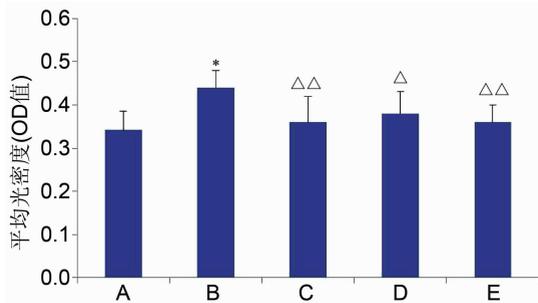


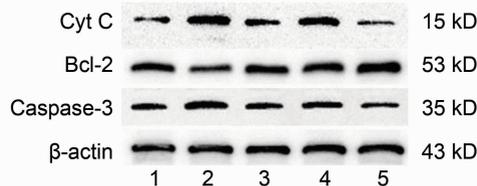
图 2 各组大鼠海马 CA1 区 Bax 表达结果 (免疫组化, ×400)



注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

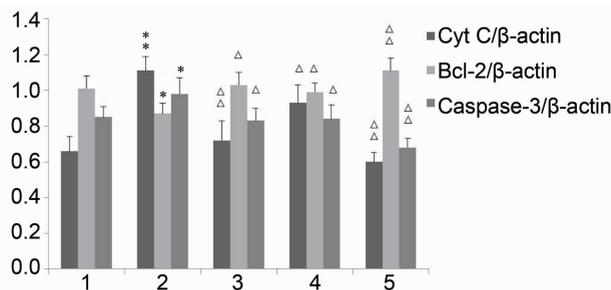
图 3 各组大鼠海马 Bax 表达结果比较

5 各组大鼠海马 Cyt C、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达比较(图 4、5) 与假手术组比较,模型组 Cyt C、Caspase-3 蛋白表达明显增加($P < 0.01, P < 0.05$),Bcl-2 蛋白表达明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,HPH、HPL 组 Cyt C、Caspase-3 蛋白表达均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),Bcl-2 蛋白表达均明显升高($P < 0.05$),HPL 组 Cyt C、Caspase-3 蛋白表达明显降低($P < 0.05$),Bcl-2 蛋白表达明显升高($P < 0.05$);Don 组 Cyt C、Caspase-3 蛋白表达均明显降低($P < 0.01$),Bcl-2 蛋白表达明显升高($P < 0.01$)。



注:1 为假手术组;2 为模型组;3 为 HPH 组;4 为 HPL 组;5 为 Don 组

图 4 各组大鼠海马 Cyt C、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达



注:与假手术组比较,* $P < 0.05, ** P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

图 5 各组大鼠海马 Cyt C、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达比较

讨 论

神经细胞凋亡被认为是导致 AD 发生时神经元的

大量丢失的主要原因^[5,6]。线粒体凋亡途径是细胞凋亡的经典途径之一。线粒体接收到凋亡信号后,向细胞质内释放 Cyt C 以及其他凋亡因子,引起 Caspase 级联反应,通过激活 Caspase-9,最终激活 Caspase-3,引起细胞凋亡。其中。线粒体外膜通透性的改变主要受到 Bcl-2 (B-cell lymphoma gene 2) 蛋白家族的调控。Bcl-2 和 Bax 为 Bcl-2 家族的成员,Bax 是一种促凋亡蛋白,促进细胞凋亡的发生,而 Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,抑制细胞凋亡的发生,它们共同调节细胞的凋亡过程^[7-10]。

氧化应激是由机体活性氧产生和抗氧化防御系统之间的动态平衡被破坏导致的,此时,自由基的产生和清除失去平衡,自由基作用于脂质发生过氧化反应,产生 MDA,继而破坏蛋白和酶的结构和功能,引起细胞损伤。SOD 是机体清除自由基的重要酶类。GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽,具有很强的抗氧化作用,可以清除体内的自由基^[11]。

AD 发生时,A β 在脑内沉积,可引起氧化应激,诱导凋亡相关基因表达,激活 Caspase,导致神经细胞凋亡,出现神经元丢失的典型病理特征。本实验发现,在采用腹腔注射 D-半乳糖联合双侧海马注射 A β_{25-35} 建立 AD 动物模型后,模型组大鼠的逃避潜伏期明显延长,神经元损伤严重,提示造模成功;血中 MDA 含量明显升高、SOD 活性明显降低、GSH 含量明显降低,提示出现氧化应激;海马组织 Cyt C、Bax 和 Caspase-3 表达明显增加,而 Bcl-2 的表达明显减少,提示线粒体凋亡途径被激活。

黄蒲通窍胶囊是治疗痴呆的有效制剂,功能益气补肾、豁痰化瘀,方中人参大补元气,大黄逐瘀通经,石菖蒲豁痰开窍,益智仁补肾安神,川芎行气活血,制首乌补益肝肾,符合中医治疗 AD 的治疗大法。方药中人参所含的人参皂苷 Rg1 对 AD 大鼠海马神经元具有保护作用,其机制可能是通过阻断 GSK-3 β 的活性而降低磷酸化 tau 蛋白的表达而实现的^[12];大黄中所含的大黄酚可改善 AD 大鼠学习记忆障碍并增强其海马 DGHS 所诱导的 LTP^[13]。川芎中所含的川芎嗪可明显提高 AD 模型小鼠的学习记忆能力,改善海马胆碱能系统功能^[14]。本实验发现黄蒲通窍胶囊可以通过减少氧化应激、抑制线粒体凋亡起到治疗 AD 的作用,为临床治疗 AD 提供新的药物打下实验基础。

参 考 文 献

[1] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2016, 388

(10043): 505-517.

- [2] Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, et al. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 797-810.
- [3] Wang Y, Cai B, Shao J, et al. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(7): 1153-1158.
- [4] George Paxinos, Charles Watson. The rat brain in stereotaxic coordinates [M]. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1996: picture 35.
- [5] Wu Q, Tang ZH, Peng J, et al. The dual behavior of PCSK9 in the regulation of apoptosis is crucial in Alzheimer's disease progression (Review) [J]. Biomed Rep, 2014, 2(2): 167-171.
- [6] Obulesu M, Lakshmi MJ. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues [J]. Neurochem Res, 2014, 39(12): 2301-2312.
- [7] Tan C, Dlugosz PJ, Peng J, et al. Auto-activation of the apoptosis protein Bax increases mitochondrial membrane permeability and is inhibited by Bcl-2 [J]. J Biol Chem, 2006, 281(21): 14764-14775.
- [8] Fennell DA, Chacko A, Mutti L. Bcl-2 family regulation by the 20S proteasome inhibitor bortezomib [J]. Oncogene, 2008, 27(9): 1189-1197.
- [9] Malla R, Gopinath S, Alapati K, et al. Down-regulation of uPAR and cathepsin B induces apoptosis via regulation of Bcl-2 and Bax and inhibition of the PI3K/Akt pathway in gliomas [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13731.
- [10] Zhao G, Zhu Y, Eno CO, et al. Activation of the proapoptotic Bcl-2 protein Bax by a small molecule induces tumor cell apoptosis [J]. Mol Cell Biol, 2014, 4(7): 1198-1207.
- [11] Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders [J]. Neurol Res, 2017, 39(1): 73-82.
- [12] 彭小松, 陈晓春, 黄俊山, 等. 人参皂苷 Rg1 对 A β_{25-35} 诱导大鼠海马神经元 tau 蛋白异常磷酸化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 21(3): 299-305.
- [13] 董晓华, 张丹参. 大黄酚对 A β_{25-35} 所致 AD 大鼠学习记忆及 LTP 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(5): 682-685.
- [14] 张春, 王世真, 王铁. 川芎嗪对 AD 模型小鼠海马胆碱能系统的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(1): 5-18.

(收稿: 2017-06-01 在线: 2017-12-18)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶