

· 综 述 ·

中枢神经系统炎症中药实验模型研究进展

宋宜祥 曾克武 王学美

中枢神经系统炎症反应在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等慢性神经退行性疾病中扮演着重要的角色,随着对中药治疗神经炎症病变研究的不断深入,人们迫切需要较为贴近实际病理过程且易于复制的神经炎症病理模型,这不仅为深入探讨神经炎症在退行性神经病变中的发病机制提供实验基础,同时也为针对神经炎症反应的神经保护中药的开发提供了有益的借鉴。本文主要综述了近年来关于中枢神经炎症中药实验模型的应用和进展情况。

1 中枢神经系统炎症及其在神经退行性病变中的作用

炎症反应是机体抵御感染和损伤的复杂的级联过程。长期以来人们一直认为中枢神经系统由于血脑屏障的保护而享有免疫特权,然而,现在大家已经认识到,中枢神经系统也具有免疫活性,并且与外周免疫系统相互联系。脑内的免疫细胞是小胶质细胞(microglia, MG)和星形胶质细胞(astrocyte, AC),正常情况下,它们处于静息状态,维持中枢神经系统正常组织稳态;在脑感染或损伤时,激活的小胶质细胞、反应性星形胶质细胞、入侵的 T 细胞以及过度产生的炎症介质共同组成神经炎症反应,危害或促进神经元的存活^[1]。神经退行性疾病是一组以特定类群的神经细胞选择性脱失为特征的慢性进行性神经系统疾病,主要包括 AD、PD、亨廷顿病、多发性硬化症、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)痴呆等,其中以 AD 和 PD 的发病率最高^[2]。在神经退行性病变过程中,炎症反应可以诱发和加剧疾病的发展。例如,激活的小胶质细胞可以释放各种免疫因子和细胞毒因子,包括花生四烯酸代谢产物、细胞因

子、炎症趋化因子、一氧化氮、活性氧自由基等,这些物质过量将会导致神经元损伤、变性甚至死亡^[3,4],加重神经退行性疾病的进展,使神经炎症与神经元病变之间构成恶性循环^[5]。但是,炎症反应可以去除组织细胞碎片、有害蛋白质和受损神经元释放的毒性物质,也可以杀灭入侵的病原体,减少脑内组织感染的扩散^[6],还可以通过分泌胶质源性神经生长因子(glia-derived neurotrophic factor, GDNF)等促进神经元的修复^[7]。

2 建立中枢神经系统炎症中药模型的必要性

目前传统西药疗法在神经退行性疾病的治疗中仍处于核心地位,然而长期服用带来的各种不良反应日益引起人们的关注,中药不良反应小、多途径、多靶点综合治疗的治病模式在神经退行性疾病治疗中显示出独特的功效。控制神经退行性疾病的发展需要新的治疗策略,即限制神经炎症反应的产生和发展。而研究神经炎症的预防和治疗措施,必需要建立一个尽量接近人体疾病状况的模型,才能得出客观有效的实验数据。所以,中枢神经系统炎症中药模型的建立,对于研究抗中枢神经系统炎症反应的中药或者其他治疗手段都是不可或缺的程序,对于评价中药在神经生化方面的作用和疗效、探讨疾病损伤机制、研究神经细胞的生长分化等也有至关重要的作用。

3 离体实验模型

体外实验模型对评价中药的神经保护作用有独特的优点,它的实验条件易于控制、恒定,实验周期短,可以解决在动物体内难以解决的问题;离体实验模型的开放性使我们更容易应用光学仪器进行细胞功能的观察;离体药物评价可以避开动物实验中复杂的药代动力学、血脑屏障的通透性、靶细胞膜的渗透性、药物的转运途径和组织的分布等问题,使药物直接作用于神经细胞,直接评价药物的作用。但其不足之处在于分离出的神经缺乏三维立体结构连接,与在动物体内对应部位的神经细胞表现型不同。所以,离体实验模型在筛选神经保护中药中起重要作用,但是疗效的最后验证尚需在动物实验模型上完成。下面主要介绍几种常用的神经炎症离体实验模型。

3.1 AD 离体炎症模型的制备 AD 是一种以

基金项目:教育部博士点基金资助项目(No.20120001110105, No.20110001120055);国家自然科学基金资助项目(No.81102683, No.81173369);北京市自然科学基金资助项目(No.7132210)

作者单位:北京大学第一医院中西医结合教研室(北京 100034)

通讯作者:王学美, Tel:010-83573053, E-mail:wangxuemeibjmu@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.03.0371

进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性病变,以老年斑(senile plaques, SP)、神经元纤维缠结(neuro-fibrillary tangles, NFTs)和突触丢失为主要病理改变;构成 SP 的主要成分是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β),NFT 则主要由超常磷酸化的微管相关 tau 蛋白组成。研究表明,在 AD 患者脑内存在大量炎症因子及趋化因子,损伤部位活化的小胶质细胞和星形胶质细胞积聚^[8],活化的小胶质细胞还可以促进磷酸化微管相关蛋白 tau 的聚集^[9];A β 刺激小胶质细胞后分泌的促炎因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、补体(C3)等,可诱导神经元细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的过量表达,产生过量过氧化亚硝酸盐,致使神经元损伤^[10]。因此可以在体外用 A β 诱导胶质细胞,建立 AD 损伤的炎症模型,目前常用的方法是先分离、纯化和培养小胶质细胞,免疫组化鉴定小胶质细胞纯度达 95% 以上为合格;然后将重组人 A β_{1-40} 置于 37 °C 恒温箱内孵育,进行老化处理后,分别稀释成不同浓度刺激培养的小胶质细胞,然后检测小胶质细胞形态学变化和炎症因子的水平。王会玲等^[11]成功应用 A β_{1-42} 诱导激活小胶质细胞的上清液致海马神经元损伤的细胞模型,研究从雷公藤中提取的小分子活性单体成分雷公藤内酯醇对小胶质细胞炎症反应的抑制作用。他们发现终浓度为 10 μ mol/L 的 A β_{1-42} 与小胶质细胞孵育 24 h 后,光镜下小胶质细胞发生形态学改变:聚集成团、有的胞体肥大、胞核大而圆,有的胞体为梭形、伸出数个枝状突起;ELISA 定性检测发现 A β_{1-40} 刺激小胶质细胞 2 h 后 TNF- α 即升高,至 24 h 达到高峰。取经 A β_{1-42} 最佳激活条件激活的小胶质细胞上清液加到培养的海马神经元,孵育 24 ~ 72 h,Western blot 检测发现,神经元内 iNOS 和一氧化氮(NO)表达明显增加,胱冬蛋白酶-3(caspase-3)活性明显增高,海马神经元形态也发生了凋亡、变形等较为明显的形态学改变^[11,12]。因此,该方法可以成功诱导制备出 AD 的离体炎症模型,进而加入中药有效单体成分或者组方,研究其对神经细胞的保护作用。

3.2 PD 离体炎症模型的制备 PD 是与年龄相关的神经系统退行性病变,主要病理改变是黑质纹状体内多巴胺(DA)能神经元变性和缺失,残存神经元内出现 Lewy 小体。神经炎症在 PD 患者发病机制中有很重要的作用,大量研究证实,PD 患者存在神经炎症的级联反应,小胶质细胞异常激活,主要分布于死亡的 DA 能神经元周围,小胶质细胞的潜在毒性反应在

其中发挥很重要的作用^[13]。目前体外炎症模型的制备多通过培养乳鼠大脑皮质原代小胶质细胞,用细菌细胞壁脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活小胶质细胞,建立炎症细胞模型,观察细胞形态和功能的变化,探讨激活的小胶质细胞对 DA 能神经元产生损伤的机理。周慧芳等^[14]通过分离乳鼠全脑、纯化和培养小胶质细胞,然后给予不同浓度的 LPS 作用,发现 0.25 μ g/mL 的 LPS 作用 24 h,可使小胶质细胞发生体积增大、特异性标志物标记小胶质细胞(OX-42)表达上调的激活表现;Griess 反应检测到 NO 形成和释放明显增加,用 ELISA 检测到细胞因子 TNF- α 的释放量在 12 h 内随 LPS 作用时间延长明显增加,高铁细胞色素 C 还原法检测超氧阴离子的释放明显增加,成功模拟了 PD 的炎症反应。另外实验中也广泛应用四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)和 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)等毒素来诱导大鼠肾上腺嗜铬瘤细胞 PC-12 或人神经母瘤细胞株 SH-SY5Y 凋亡作为 PD 体外模型,例如,有人利用 6-OHDA 诱导的 PD 模型来验证中药七叶分离的一种单体成分黄颜木素对炎症反应的抑制作用,以及利用该模型研究茶叶提取物茶多酚对神经细胞凋亡的挽救作用^[15,16]。由于中药起效慢,一般研究先用中药预孵育细胞一段时间后再加入造模剂,从而观察中药对该炎症模型的挽救作用。

3.3 基于缺血缺氧的体外炎症模型制备 缺氧可以使 IL-1 受体相关激酶 4(IRAK-4)表达增加,促使小胶质细胞激活后释放炎症因子如 TNF- α 等,引起炎症级联反应、使炎性产物水平持续升高^[17]。星形胶质细胞在缺血缺氧损伤中的改变也非常早而且显著,它通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B),从而产生 NO、细胞因子和其他趋化因子,参与炎症反应,损害神经元。目前该模型组的制备多用无糖的 Earle's 液将培养物放入含氧气低于 3% 的缺氧罐内,培养若干小时后测量其中的炎症产物含量。李昕华^[18]采用上述酶消化法结合机械分离法培养大鼠皮层小胶质细胞(第 8 天用 OX-42 免疫细胞化学染色鉴定 97% 以上为成熟小胶质细胞),用缺氧 D-Hank's 液[缺氧罐内氧含量为 (1 $\pm$ 0.1)%,二氧化碳浓度为 (5 $\pm$ 0.1)%]洗涤并孵育培养至第 8 天,在缺氧罐中 37 °C 培养 60 min 时,细胞上清液中 LDH 漏出率明显增加、NO 分泌量明显增加,小胶质细胞也发生体积变大、突起变短消失、部分呈现阿米巴状,成功模拟了中枢神经系统小胶质细胞缺血缺氧性损伤。也有人总结出用 0.5 mmol/L 连二亚硫酸钠合并低糖培养基损伤神经细胞 30 min,可

以得到典型的形态变化,并且有人用此方法建立缺血缺氧炎症模型来研究中药玉竹中提取的有效成分对 PC12 细胞的保护作用取得了较好的效果^[19,20]。

3.4 基于感染的体外炎症模型制备 感染、应激等可以使小胶质细胞活化,分泌大量的炎症细胞因子和趋化因子,增强吞噬作用以及提高活性氧(ROS)的产量,还可以诱导胶质细胞中 iNOS 表达,进而使胶质细胞产生高水平 NO,持续高水平 NO 可导致星形胶质细胞和神经元释放具有毒性作用的介质^[21],产生炎症反应。体外实验表明,小胶质细胞感染单纯疱疹病毒(herpex simplex virus, HSV)后能产生大量的 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 等因子,引起中枢神经系统损伤。孙欣等^[22]用 HSV-1 感染体外培养的小胶质细胞 BV2 后观察小胶质细胞的形态及分泌炎症因子的特征,结果发现 BV2 细胞变圆,细胞突起减少或消失,折光性增强;用 RT-PCR 法检查炎症因子(TNF- α 、IL-2、iNOS 等)mRNA 浓度增加,表明成功建立了 HSV 感染的炎症模型。

4 中枢神经在体炎症模型

4.1 基于 AD 的中枢神经炎症在体模型 相关研究表明,AD 患者脑中纤维状 A β 与细胞受体相互作用,引发小胶质细胞间信号转导级联反应活化,促进细胞黏附分子、淀粉样肽前体蛋白(APP)、A β 的表达;A β 是一种潜在的补体激活剂,促进炎症反应的产生,与 IL-1 β 、IL-6 及补体等相互作用在脑内形成了恶性循环,导致 AD 发病^[23]。因此,向大鼠的海马或者脑室等部位注射不同片段的 A β ,可以诱导大鼠胶质细胞的炎症反应,产生血管的淀粉样变性与纤维蛋白的沉积,模拟老年斑的病理现象,迅速建立认知障碍性动物模型。所以目前常用 A β_{1-42} 和 A β_{25-35} 片段注射入大鼠脑内,建立 AD 的炎症模型。由于 AD 的脑部病变多呈弥漫性,单纯注射 A β 无法完全模拟弥漫性脑部病变,目前已有使用相关微泵注射使其弥散分布的报道,但是上述缺点仍然无法完全克服^[24]。总体来说, A β 脑内注射动物模型制作简单、脑内炎症反应明显且动物死亡率低,应用最为广泛。李文德等^[25]通过给恒河猴颅内注射 A β_{1-40} ,免疫组化方法检测到实验组恒河猴海马、基底核及皮质等部位出现星形胶质细胞增生,出现多细胞层现象,并出现胞体相对较大、胞浆丰富、核偏居一侧、向不同方向伸出放射状突起的形态学改变;同时伴有 IL- α 、TNF- α 、S100 β 等多种细胞因子的高水平表达。该法成功在猴子大脑内诱发了广泛的炎症反应,模拟了 AD 患者脑内存在的炎症反应。Liu JF 等^[26]通过给 SD 大鼠颅内注射 A β_{1-40} 诱导的

AD 模型来检验人参皂苷 Rd 对 AD 炎症反应的抑制作用。

4.2 基于 PD 的中枢神经在体模型

4.2.1 MPTP 模型 曾经有报道在数名误服 MPTP 的吸毒者中脑组织发现有大量激活的小胶质细胞的存在^[27],这提示我们应用 MPTP 可能会建立 PD 的炎症模型。现代研究发现 MPTP 具有高度脂溶性且容易通过血-脑脊液屏障,进入脑内后在胶质细胞单胺氧化酶 B 的作用下转化为甲基-苯基吡啶离子(MPP⁺),MPP⁺ 被摄取到黑质多巴胺(DA)能神经元线粒体内抑制线粒体复合物 I 活性导致 DA 能神经元变性、死亡;同时,小胶质细胞会被激活,启动炎症反应,释放多种神经毒性因子和神经保护因子^[28]。一般常用 10~12 周、体重 25~30 g 的成年 C57/BL6 雄性小鼠制作实验模型,包括:急性模型(按体重 12.5~20 mg/kg 腹腔注射 MPTP,4 次/天,每次间隔 2 h,1 天)和慢性模型(按体重 30 mg/kg 腹腔注射 MPTP,1 次/天,共 5 天)^[29]。众多研究表明,将 MPTP 注入 C57/BL6 小鼠的腹腔内后制造的 PD 在体炎症模型,星形胶质细胞大量增生、TNF- α 等炎症因子数量明显增加,MPTP 注射 6 h 后小胶质细胞即有反应,1 天时反应最为明显,其颜色深染、突起变长、数量增多,后胞体增大似阿米巴状;TNF- α 蛋白在给药后 12 h 有显著性表达,1 天达到高峰^[30,31]。例如,有学者就应用上述方法诱导小鼠的 PD 模型研究中药处方三黄泻心汤对神经元细胞抗氧化抗凋亡的作用^[32]。

4.2.2 6-羟多巴胺和脂多糖模型 6-OHDA 是制作偏侧 PD 动物模型常用的嗜神经毒素,目前多将其立体注入单侧黑质、前脑内侧束或纹状体内。6-OHDA 可以通过介导部分小胶质细胞活化导致黑质细胞死亡,引起黑质-纹状体通路功能减退并产生类 PD 症状;经 6-OHDA 单侧损毁制备的模型,其病理表现与人类 PD 有很多相似之处。张思源等^[33]采用立体定向术将 6-OHDA 注入大鼠前脑内侧束,应用免疫组织化学法检测 6-OHDA 注射后第 14 天后黑质纹状体多巴胺能系统被摧毁,酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元发生退变死亡,同时伴有小胶质细胞与星形胶质细胞显著增生、胞体增大、突起变短增粗、深染、阳性产物表达增加。李淑娟等^[34]采用立体定向术将 6-OHDA 注入大鼠右侧纹状体,造模 2 个月后,光镜下观察发现模型组右侧黑质致密部多巴胺能神经元几乎消失,小胶质细胞数目明显增多,免疫组化显示模型组右侧黑质致密部可见明显的小胶质细胞核周围有 IL-1 β 的表

达、呈棕褐色,而模型组左侧、假手术组和正常对照组右侧黑质均未见有明显的 IL-1 β 的表达。另外,脂多糖(LPS)也是一种强力炎症反应诱导剂,可激活小胶质细胞,使其释放大促炎细胞因子和氧自由基,诱导多巴胺能神经元损伤、凋亡^[35]。吴娜等^[36]就是用立体定向注射至大鼠前脑内侧束的方法成功建立帕金森病模型研究天芪平颤颗粒的功效。

4.3 基于脑缺血的中枢神经炎症在体模型 循环性缺氧模型常通过对实验动物进行动脉结扎的物理方法,使弥散到组织细胞的血液氧含量降低,引起组织的缺氧,制造慢性缺血缺氧的炎症模型;或者采用化学药物,如胰蛋白酶血栓法等急性缺血缺氧模型。雷志年等^[37]在研究 Parthenolide 抑制脑缺血后神经炎症的研究中通过结扎大鼠左侧大脑中动脉制备的线栓缺血模型(MCAO),发现脑缺血显著增加了缺血侧纹状体内 TNF- α 的表达水平,小胶质细胞数量也显著增加,并且有突起变短消失、体积增大等改变,有效模拟了动物缺血导致的神经炎症。孟冰等^[38]通过化学缺氧法制造小鼠的急性缺氧模型,来研究莪术、三棱、马鞭草、泽兰、桃仁 5 种中药对损伤神经元的保护作用。

4.4 基于细菌性感染的中枢神经炎症在体模型 目前制备感染动物模型多用人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)借种建立,可以通过腹腔、静脉、脑内或皮下注射。王明丽等^[39]首次采用 Balb/c 小鼠建立了模拟人类 HCMV 先天性中枢神经系统感染的动物模型,母鼠及其新生乳鼠的脑微血管均扩张充血,血管外周及邻近组织中有中性粒细胞和单个核细胞浸润,小鼠脑组织动态切片可见小鼠脑室下区和海马区内有灶性坏死、小血管扩张和炎性细胞浸润。

总之,目前国内对于神经炎症模型的建立,文献比较少,缺乏统一的标准和认识;在动物模型制备方面,稳定性和可重复性往往很低,造成了实验结果再现性低;有些方法可行性低,制备周期时间长,价格昂贵。中药不良反应小、多途径、多靶点综合治疗的治病模式在神经退行性疾病治疗中显示出独特的功效,随着目前对中药研究的不断深入,我们更迫切需要了解每种实验模型的具体建立方式、优缺点和使用范围,所以在进行研究前一定要根据具体研究目的和条件选择合适的实验模型,才能真切地反映出中药组方的有效作用。

参 考 文 献

- [1] 邱奥望, 刘展, 郭军, 等. 神经炎症与神经退行性疾病的关系[J]. 生理科学进展, 2011, 42(5): 353-358.
- [2] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 77-98.
- [3] Block ML, Zecaa L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(1): 57-69.
- [4] Karlstetter M, Langmann T. Immune mechanisms in retinal degeneration[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012, 229(3): 221-226.
- [5] Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration[J]. Cell, 2010, 140(6): 918-934.
- [6] Glezer I, Simard AR, Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia[J]. Neuroscience, 2007, 147(4): 867-883.
- [7] Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease - a double-edged sword[J]. Neuron, 2002, 35(3): 419-432.
- [8] Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, et al. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 2010, 117(8): 919-947.
- [9] Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, et al. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor[J]. Neuron, 2010, 68(1): 19-31.
- [10] Streit WJ. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis[J]. J Neurosci Res, 2004, 77(1): 1-8.
- [11] 王会玲, 周晓春, 马春虎, 等. 雷公藤内酯醇对 A β ₁₋₄₂ 激活的小胶质细胞一氧化氮释放和诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5): 643-646.
- [12] Yao ZG, Zhang L, Liang L, et al. The effect of PN-1, a traditional Chinese prescription, on the learning and memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 518421.
- [13] Knott C, Stein G, Wilkin GP. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: Inos, lipocortin-1, and cyclooxygenase-1 and -2[J]. Mol Cell Neurosci, 2000, 16(6): 724-739.
- [14] 周慧芳, 薛冰, 李艳, 等. 帕金森病炎症/免疫异常细胞模型的建立[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2(1): 48-51.
- [15] Park BC, Lee YS, Park HJ, et al. Protective effect of fustin, a flavonoid from Rhus vemiciflua stokes, on 6-hydroxydopamine-induced neuronal cell death[J]. Exp Mol Med, 2007, 39(3): 316-321.
- [16] Li N, Liu B, Dluzen DE, et al. Protective effects of ginsenoside Rg2 against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. J Ethnopharmacol,

- 2007, 111(3): 458–463.
- [17] 陈实, 朱刚. 缺氧增加小鼠小胶质 IRAK-4 的表达[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(12): 1151–1153.
 - [18] 李昕华. 大鼠皮层小胶质细胞氧糖剥夺模型的制备[J]. 中外医疗, 2011, 35(2): 24.
 - [19] 李强, 赵宝东, 王冬阳. 神经生长因子对缺氧/缺糖诱导的大鼠小脑皮质神经细胞凋亡的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(33): 73–75.
 - [20] 王凤玲, 白虹, 郭焕杰, 等. 玉竹单体化合物对 PC12 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 39–40.
 - [21] Bal-Price A, Brown GC. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide from activated gli-a-inhibiting neuronal respiration, causing glutamate release and excitotoxicity[J]. J Neurosci, 2001, 21(17): 6480–6491.
 - [22] 孙欣, 张敏, 梅元武, 等. HSV-1 感染后小胶质细胞炎性分子分泌特点研究[J]. 中国康复, 2009, 24(5): 303–306.
 - [23] Cooper NR, Bradt BM, O'Barr S, et al. Focal inflammation in the brain[J]. Immunol Res, 2000, 21(2–3): 159–165.
 - [24] Cuello AC, Ferretti MT, Leon WC, et al. Early-stage inflammation and experimental therapy in transgenic models of the Alzheimer-like amyloid pathology[J]. Neurodegener Dis, 2010, 7(1–3): 96–98.
 - [25] 李文德, 吴玉娥, 闵凡贵, 等. 恒河猴大脑注射 $A\beta_{1-42}$ 和 Thiorphan 诱发脑内广泛炎症反应[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(6): 461–464.
 - [26] Liu JF, Yan XD, Li L, et al. Ginsenoside Rd attenuates cognitive dysfunction in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Neurochem Res, 2012, 37(12): 2738–2747.
 - [27] Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2003, 53(Suppl 3): 49–58.
 - [28] 徐晓军. MPTP 的神经毒性作用及机制[J]. 生理科学进展, 1988, 19(4): 310–314.
 - [29] Emborg ME. Evaluation of animal models of Parkinson's disease for neuroprotective strategies[J]. J Neurosci Methods, 2004, 139(2): 121–143.
 - [30] 邓广斐, 胡景鑫, 方亮. 星形胶质细胞在 MPTP 帕金森小鼠脑内的变化研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(14): 2622–2624.
 - [31] 董玉林, 张志军, 郁晓燕, 等. MPTP 诱导的小鼠 PD 模型中相关 TNF- α 的表达变化[J]. 苏州大学学报, 2009, 29(1): 46–49.
 - [32] Yo YC, Shih YT, Tseng YT, et al. Neuroprotective effects of San-Huang-Xie-Xin-Tang in the MPP⁺/MPTP models of Parkinson's disease *in vitro* and *in vivo* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 501032.
 - [33] 张思源, 齐建国, 章为, 等. 6-OHDA 所致 PD 大鼠模型黑质多巴胺能神经元与胶质细胞的变化[J]. 四川解剖学杂志, 2004, 12(1): 12–15.
 - [34] 李淑娟, 胡国华, 过红明, 等. 白介素-1 β 和小胶质细胞在帕金森病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(10): 1189–1191.
 - [35] Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ, et al. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2004, 24(9): 2143–2155.
 - [36] Wu N, Song L, Yang XX, et al. Effects of Chinese herbal medicine Tianqi Pingchan Granule on G protein-coupled receptor kinase 6 involved in the prevention of levodopa-induced dyskinesia in rats with Parkinson disease[J]. J Chin Integr Med, 2012, 10(9): 1018–1024.
 - [37] 雷志年, 曾水林, 王磊, 等. Parthenolide 抑制脑缺血后神经炎症并促进纹状体内神经发生[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(11): 994–997.
 - [38] 孟冰, 闵冬雨, 谷淑玲. 5 种中药对脑缺血缺氧损伤的保护作用[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(9): 615–617.
 - [39] 王明丽, 唐久来, 胡闻, 等. 人巨细胞病毒先天性中枢神经系统感染小鼠模型的建立[J]. 动物学报, 2000, 46(2): 167–174.

(收稿: 2013–02–19 修回: 2013–12–05)