

# 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆 及 $\beta$ -淀粉样蛋白代谢的影响

王虎平, 吴红彦, 李海龙, 马春林, 曾庆涛, 崔淑梅, 朱凯敏

甘肃中医药大学, 甘肃省方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000

**摘要:**目的 观察当归多糖对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠学习记忆、海马 $\beta$ -淀粉样蛋白前体(APP)、 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )<sub>1-42</sub>及血清乙酰胆碱(Ach)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)、乙酰胆碱酯酶(AChE)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的影响,探讨其防治AD的作用机制。方法 70只SPF级Wistar大鼠经水迷宫学习记忆能力筛选合格后,随机选取10只大鼠(雌雄各半)为假手术组,其余大鼠以脑立体定位注射A $\beta$ <sub>25-35</sub>复制AD大鼠模型,以水迷宫学习记忆能力筛选造模成功的50只大鼠随机分为模型组、阳性药组和当归多糖低、中、高剂量组,每组10只。模型组和假手术组大鼠给予生理盐水灌胃,各给药组大鼠给予相应药液灌胃,每日给药体积均为2 mL/100 g,连续28 d。给药25~28 d Morris水迷宫测试大鼠学习记忆能力,然后取材检测血清Ach、ChAT、AChE、SOD、MDA及海马APP、A $\beta$ <sub>1-42</sub>。结果 与假手术组比较,模型组大鼠定位航行实验逃避潜伏期明显延长,目标象限滞留时间缩短,空间探索实验首次到达原逃生平台位置潜伏时间延长,穿越原平台位置及目标象限滞留的时间缩短,血清Ach含量与ChAT、SOD活性明显降低,AChE活性及MDA水平明显升高,海马APP、A $\beta$ <sub>1-42</sub>含量升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠逃避潜伏期均不同程度缩短,目标象限滞留时间延长,首次到达原逃生平台位置潜伏时间缩短,跨原平台次数增加,血清Ach含量和ChAT、SOD活性升高,AChE活性及MDA水平明显降低,海马APP、A $\beta$ <sub>1-42</sub>含量降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 当归多糖可能通过改善胆碱能神经递质、提高抗自由基氧化能力及促进A $\beta$ 的代谢,改善AD模型大鼠学习记忆能力,对AD有一定的防治作用。

**关键词:** 当归多糖; Morris水迷宫; 神经递质; 抗氧化;  $\beta$ -淀粉样蛋白前体;  $\beta$ -淀粉样蛋白1-42; 大鼠

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.04.011

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2018)04-0051-05

## Effects of Angelica Polysaccharide on Learning and Memory Abilities and A $\beta$ Metabolism in Model Rats with Alzheimer Disease

WANG Hu-ping, WU Hong-yan, LI Hai-long, MA Chun-lin, ZENG Qing-tao, CUI Shu-mei, ZHU Kai-min

*Gansu University of Chinese Medicine, Key Laboratory of Traditional Chinese Herbs Discovery and Innovation and Transformation in Gansu Province, Lanzhou 730000, China*

**Abstract: Objective** To investigate effects of angelica polysaccharide on learning and memory abilities, Ach, ChAT, AChE, SOD, MDA in serum, APP and A $\beta$ <sub>1-42</sub> in hippocampus in model rats with Alzheimer disease (AD); To explore the mechanism of angelica polysaccharide for the treatment of AD. **Methods** Seventy SPF Wistar rats were selected for learning and memory ability by water maze. 10 rats were randomly selected (half female and half male) as sham-operation group, and the others were injected with A $\beta$ <sub>25-35</sub> by stereotatic techniques, copying AD model rats. 50 rats for learning and memory ability by water maze were successfully divided into model group, positive group, angelica polysaccharide low-, medium-, and high-dose groups, with 10 rats in each group. Rats in model group and sham-operation group were given normal saline for gavage, while rats in medication groups were given relevant

基金项目: 甘肃省自然科学基金(1212RJZA075); 甘肃省创新研究群体计划(1308RJIA001); 甘肃省重点产业创新能力建设专项资金(2013年)

通讯作者: 吴红彦, E-mail: why@gszy.edu.cn

medicine for gavage, 2 mL/(100 g·d), for 28 d. The learning and memory ability of rats in each group was tested by Morris water maze during 25-28 days, and the contents of Ach, ChAT, AChE, SOD, MDA in serum and APP and A $\beta$ 1-42 in hippocampus were determined. **Results** Compared with the sham-operation group, the escape latent period of model group was significantly prolonged in place navigation experiment; the target quadrant time was shortened; the latent time for the first time to reach the original escape platform was longer in spatial probe test; the residence time of crossing the original platform position and the target quadrant was shorter; the levels of Ach, the activity of ChAT and SOD in serum decreased; the levels of MDA, the activity of AChE in serum increased; the levels of APP and A $\beta$ 1-42 in hippocampus increased, with statistical significance ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with model group, the escape latent period of each medication group was shortened in different degrees after the intervention treatment; the residence time of target quadrant was prolonged; the latent time for the first time to reach the original escape platform was shortened; the number of cross platform increased; the levels of Ach, the activity of ChAT and SOD in serum increased; the levels of MDA and the activity of AChE in serum decreased; the levels of APP and A $\beta$ 1-42 in hippocampus significantly decreased, with statistical significance ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Angelica polysaccharide may effectively improve the learning and memory of ability of AD model rats to improve anti-free radical oxidation and promote A $\beta$  metabolism and promote learning and memory ability of AD model rats, which have some preventive and therapeutic effects on AD.

**Keywords:** angelica polysaccharide; Morris water maze test; neurotransmitter; antioxidation; APP; A $\beta$ 1-42; rats

随着世界各国人口结构的老龄化,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)已成为严重影响老年人生活质量甚至威胁生命健康的杀手。因此,深入探究AD的发病机制、研发行之有效的AD防治药物已成为世界医学的研究热点。我们前期进行了当归防治AD的相关实验<sup>[1-2]</sup>,确证了当归防治AD的有效性。本研究将从药效物质基础入手,探讨当归主要活性成分当归多糖对AD的防治作用及其机制。

## 1 实验材料

### 1.1 动物

SPF级Wistar大鼠70只,雌雄各半,3月龄,体重(200±20)g,中国农业科学院兰州兽医研究所实验动物场,动物许可证号SCXK(甘)2015-0001。饲养于甘肃中医药大学科研实验中心SPF级动物实验室。

### 1.2 药物及制备

当归多糖(纯度98%)购于陕西慈缘生物技术有限公司,合同号ZYY-CY1601103;盐酸多奈哌齐片,卫材(中国)药业有限公司,批号1604043;青霉素(160万U)华北制药股份有限公司,批号F6057301。精密称取当归多糖适量,充分溶于蒸馏水,配制成浓度分别为0.008 8、0.017 6、0.035 2 g/mL当归多糖低、中、高剂量溶液;将盐酸多奈哌齐片研为粉末,溶于蒸馏水,配制成浓度为0.045 mg/mL溶液。

### 1.3 主要试剂与仪器

$\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )25-35 购于上海强耀生物科

技有限公司,批号20160509;Rat APP ELISA KIT,上海酶联生物科技有限公司,批号1069820;Rat A $\beta$ 1-42 ELISA KIT,上海酶联生物科技有限公司,批号1069821;Rat乙酰胆碱(Ach)ELISA KIT,上海酶联生物科技有限公司,批号1069818;Rat胆碱乙酰转移酶(ChAT)ELISA KIT,上海酶联生物科技有限公司,批号1069819;乙酰胆碱酯酶(AChE)试剂盒,南京建成生物化学试剂有限公司,批号20161218;丙二醛(MDA)试剂盒,南京建成生物化学试剂有限公司,批号20161221;超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒,南京建成生物化学试剂有限公司,批号20161221;考马斯亮兰蛋白测试盒,南京建成生物化学试剂有限公司,批号20161220。Morris水迷宫视频跟踪系统,成都泰盟科技有限公司,型号WMT-100;酶标分析仪,北京普朗新技术有限公司,型号DNM-9602;紫外分光光度计,日本岛津,型号UV-120-02;数字恒温水浴锅,江苏正基仪器有限公司,型号HH-S2;台式高速冷冻离心机,上海天美生化仪器设备有限公司,型号CT14RD;HANGPING电子秤,上海精科天平仪器厂,型号JY4001;大鼠脑立体定位仪,成都泰盟科技有限公司,型号WT-200;牙科钻,韩国世新公司,型号STRONG-90;微量进样器,上海安亭微量进样器厂。

## 2 实验方法

### 2.1 造模剂 $\beta$ -淀粉样蛋白25-35的孵育

取1 mg A $\beta$ 25-35溶于100  $\mu$ L灭菌生理盐水(浓

度 10 μg/μL)充分混匀,置于 37 °C 孵育箱中孵育 7 d,待其纤维化为聚集状态后置于 4 °C 冰箱保存备用。

## 2.2 分组及造模

所有供试大鼠适应性饲养 3 d 后进行水迷宫实验学习记忆能力筛选,剔除不合格大鼠 3 只。将筛选合格大鼠随机选取 10 只(雌雄各半)作为假手术组,其余大鼠全部进行手术造模,造模大鼠 7 d 后进行水迷宫实验学习记忆能力测试,筛选测试合格、造模成功 50 只大鼠随机分为模型组、阳性药组和当归多糖低、中、高剂量组,每组 10 只(雌雄各半)。造模大鼠称重后,腹腔注射 10%水合氯醛(350 mg/kg)麻醉,参考《大鼠脑立体定位图谱》<sup>[3]</sup>行海马 CA1 区注射 Aβ25-35 溶液 2 μL,碘伏擦拭伤口并涂青霉素粉末 10 万 U。30 °C 恒温室内单笼留置至苏醒后放回大笼,并每日肌肉注射青霉素 10 万 U/只,连续 7 d。假手术组大鼠等位点注射同剂量生理盐水,不注射 Aβ25-35 溶液,其余操作同上。

## 2.3 给药

手术造模后自然饲养至第 7 日开始给药。模型组和假手术组大鼠给予生理盐水灌胃,当归多糖低、中、高剂量组和阳性药组大鼠分别给予相应药液灌胃,每日给药体积均为 2 mL/100 g,连续 28 d。

## 2.4 Morris 水迷宫实验

### 2.4.1 定位航行实验

Morris 水迷宫水池按方位分为 4 个象限,将逃生平台放置在固定象限。测试时将大鼠面向池壁从 4 个象限各自的固定入水点放入水中,记录其入水后寻找到平台的时间,即为逃避潜伏期。如大鼠在 2 min 内未找到平台,则记为 120 s。共历时 4 d,每日更换入水象限进行测试。

### 2.4.2 空间探索实验

Morris 水迷宫实验第 5 日撤走水下逃生平台,任选 1 个象限入水点将大鼠放入水池,让大鼠在无平台情况下凭记忆寻找平台位置。记录大鼠入水后首次到达原平台位置的潜伏期及 120 s 内穿越原平台位置的次数及在目标象限滞留时间百分比。

## 2.5 β-淀粉样蛋白前体和 β-淀粉样蛋白 1-42 测定

空间探索实验结束后,各组大鼠自由饮水、禁食 12 h,腹主动脉取血,4 °C、10 000 r/min 离心 3 min,取血清,ELISA 测定 Ach 含量及 ChAT 活性,比色法测定 SOD、AChE 活性及 MDA 水平,然后处死动物,迅速取出脑组织,分离海马,加生理盐水制成 10%匀浆 4 °C、10 000 r/min 离心 5 min 吸取上清液,ELISA 测定 APP、Aβ1-42 含量。

## 3 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 4 结果

### 4.1 动物死亡情况

由于手术造模创伤较大,且动物灌胃给药,实验周期较长,各组均出现了不同程度的动物死亡。其中模型组、假手术组和当归多糖低、中剂量组各死亡 2 只,阳性药组死亡 3 只,当归多糖高剂量组死亡 1 只。

### 4.2 Morris 水迷宫定位航行实验结果

与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长、目标象限滞留时间缩短( $P < 0.01$ );与模型组比较,当归多糖各剂量组大鼠逃避潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),目标象限滞留时间均不同程度延长,其中当归多糖高剂量组延长最明显。见表 1。

表 1 各组大鼠 Morris 水迷宫定位航行实验比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	逃避潜伏期/s	目标象限滞留时间/%
假手术组	8	28.48 ± 17.46	43.53 ± 12.97
模型组	8	76.53 ± 25.39 <sup>###</sup>	16.41 ± 11.58 <sup>###</sup>
阳性药组	7	26.79 ± 11.07	46.75 ± 8.82
当归多糖低剂量组	8	58.23 ± 9.09	23.37 ± 7.77
当归多糖中剂量组	8	39.53 ± 6.91	46.57 ± 18.34
当归多糖高剂量组	9	35.28 ± 6.26	48.61 ± 16.31

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

$P < 0.01$

### 4.3 Morris 水迷宫空间探索实验结果

与假手术组比较,模型组大鼠首次到达原平台位置潜伏时间明显延长、穿越原平台位置次数明显减少、在目标象限滞留时间明显缩短( $P < 0.01$ );与模型组比较,当归多糖高剂量组大鼠首次到达原平台位置潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ ),当归多糖各剂量组大鼠穿越原平台位置次数明显增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),当归多糖高、中剂量组在目标象限滞留时间明显延长( $P < 0.01$ )。见表 2。

### 4.4 当归多糖对模型大鼠血清乙酰胆碱、胆碱乙酰转移酶、乙酰胆碱酯酶、超氧化物歧化酶和丙二醛水平的影响

与假手术组比较,模型组大鼠血清 Ach 含量和 ChAT、SOD 活性降低,AChE 活性增强,MDA 水平升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,当归多糖各剂量组大鼠血清 Ach 含量升高、ChAT 活性增强、AChE 活性减弱、MDA 水平降低,当归多糖中、高剂量组大鼠血清 SOD 活性增强( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 3。

表 2 各组大鼠 Morris 水迷宫空间探索实验比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	首次到达原平台位置潜伏期/s	穿越原平台位置次数	目标象限滞留时间/%
假手术组	7	17.32 ± 1.98	4.63 ± 1.77	40.30 ± 10.48
模型组	8	37.62 ± 19.13 <sup>##</sup>	1.75 ± 1.39 <sup>##</sup>	19.54 ± 5.31 <sup>##</sup>
阳性药组	8	19.42 ± 4.79	4.14 ± 1.07	40.02 ± 8.16
当归多糖低剂量组	8	38.01 ± 18.45	3.25 ± 0.46	18.95 ± 10.22
当归多糖中剂量组	8	29.55 ± 9.34	3.86 ± 1.07	36.09 ± 12.51
当归多糖高剂量组	9	21.92 ± 10.38	4.62 ± 0.92	35.85 ± 12.09

注：与假手术组比较，<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较， $P < 0.05$ ， $P < 0.01$

表 3 各组大鼠血清 Ach、ChAT、AChE、SOD 和 MDA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	Ach/ ( mmol/L )	ChAT/ ( U/mL )	AChE/ ( U/mL )	SOD/ ( U/mL )	MDA/ ( nmol/mL )
假手术组	7	8.21 ± 0.56	316.40 ± 40.25	6.29 ± 1.75	112.31 ± 5.84	3.60 ± 0.33
模型组	8	3.63 ± 0.34 <sup>##</sup>	220.38 ± 31.64 <sup>##</sup>	8.98 ± 1.43 <sup>##</sup>	44.86 ± 8.07 <sup>##</sup>	6.67 ± 0.84 <sup>##</sup>
阳性药组	8	6.16 ± 0.39	281.91 ± 19.42	6.17 ± 1.56	80.77 ± 9.80	4.55 ± 0.90
当归多糖低剂量组	8	5.12 ± 0.64	278.44 ± 35.27	7.34 ± 1.38	46.54 ± 9.56	4.97 ± 0.75
当归多糖中剂量组	8	5.33 ± 0.61	253.47 ± 29.93	6.96 ± 1.52	65.96 ± 8.22	4.15 ± 0.77
当归多糖高剂量组	9	5.17 ± 0.69	287.19 ± 30.54	6.35 ± 1.44	98.57 ± 9.25	4.48 ± 0.61

注：与假手术组比较，<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较， $P < 0.05$ ， $P < 0.01$

#### 4.5 当归多糖对模型大鼠海马 $\beta$ -淀粉样蛋白前体和 $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 含量的影响

与假手术组比较，模型组大鼠海马组织 APP、 $A\beta$ 1-42 含量明显升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，当归多糖各剂量组大鼠海马组织  $A\beta$ 1-42 含量明显降低，当归多糖中、高剂量组大鼠海马组织 APP 含量明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 各组大鼠海马组织 APP、 $A\beta$ 1-42 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mg)

组别	只数	APP	$A\beta$ 1-42
假手术组	8	40.13 ± 8.22	78.53 ± 17.55
模型组	8	85.52 ± 12.74 <sup>##</sup>	141.32 ± 23.52 <sup>##</sup>
阳性药组	7	48.33 ± 9.87	82.40 ± 16.98
当归多糖低剂量组	8	82.04 ± 13.54	119.28 ± 21.09
当归多糖中剂量组	8	49.52 ± 8.21	83.85 ± 15.08
当归多糖高剂量组	9	50.38 ± 12.11	86.05 ± 17.27

注：与假手术组比较，<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较， $P < 0.05$ ， $P < 0.01$

### 5 讨论

现代医学认为，AD 作为一组病因未明的原发性退行性脑部疾病，其发病是多种因素（包括生物和社会心理因素）共同作用的结果，可能与家族遗传、基因突变、免疫功能紊乱、神经递质及生化改变、铝中毒、神经生长营养因子缺失、激素水平下降、能量代谢降低等诸多因素有关<sup>[4-8]</sup>，并提出了  $\beta$  淀粉样蛋白级联学说、胆碱能缺陷学说、氧化应激学说、tau 蛋白异常磷酸化学说等多种发病机制学说<sup>[9-10]</sup>，将胆碱

酯酶抑制剂、抗氧化剂、抗炎药物、神经营养因子、兴奋性氨基酸等药物应用于 AD 的对症治疗且取得了一定的疗效，但目前少见突破性进展。因此，采用现代生物技术手段，在中医理论指导下，挖掘古方、名方、验方开展中医药新型制剂的创新研究必然是防治 AD 的重要方法和手段，具有广阔的前景。

我们前期研究提出了从肝论治 AD 的科研假说<sup>[11]</sup>，并在疏肝养血名方逍遥散、黑逍遥散实验结果<sup>[12-13]</sup>的基础上尝试性地开展了当归单味药防治 AD 的实验研究。研究表明，单味当归可改善东莨菪碱所致痴呆模型小鼠学习记忆能力，降低潜伏时间，显著升高小鼠脑组织 SOD、ChAT、单胺氧化酶活性，降低 MDA、AChE；当归含药血清可显著提高  $A\beta$ 25-35 诱导 PC12 细胞凋亡 MTT 的 OD 值，降低乳酸脱氢酶的释放，升高细胞活力、降低凋亡率，能有效预防  $A\beta$ 25-35 对神经细胞的损伤，保护神经细胞的膜结构的完整性，提高细胞生存活力，减轻  $A\beta$ 25-35 引起的 PC12 细胞凋亡<sup>[1-2]</sup>。

研究表明，老年斑 (senile plaques, SP) 作为 AD 的特征性病理之一，其核心成分是  $A\beta$ ，而  $A\beta$  主要来源于 APP。APP 是细胞内一种跨膜蛋白质，在体内或体外可被多种蛋白激酶磷酸化，广泛的存在各种组织中，尤其在脑组织中表达最高<sup>[14]</sup>。大多情况下，APP 由  $\alpha$ -分泌酶裂解成具有神经营养作用的可溶性 APP，与进一步在  $\gamma$ -分泌酶的作用能裂解成无神经细胞毒

性 P3-40、P3-42 的 C83。只有极少数的 APP 才在  $\beta$ -分泌酶的作用下裂解成  $\beta$ -APPs 与 C99, C99 在  $\gamma$ -分泌酶的作用下最终裂解成 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42, 其中 A $\beta$ 42 更容易聚集, 具有较强的细胞毒性。因此, 脑内 A $\beta$ 42 产生与清除机制的平衡遭到破坏, 导致 A $\beta$ 42 在脑内过多堆积, 呈现出弥散型斑块即 SP。当然, A $\beta$ 42 的聚积还可促使氧化应激、Ca<sup>2+</sup>内流, 导致线粒体功能紊乱, 神经细胞产能障碍, 激活了神经细胞凋亡机制的表达。A $\beta$ 42 还可破坏机体胆碱能系统, 激发脑内炎症反应, 损伤神经轴突和突触, 破坏神经元内离子的平衡, 进而改变激酶/磷酸酶的活性, 引起 tau 蛋白的过度磷酸化, 形成神经纤维缠结 (NFTs) [15]。可见, APP 是 A $\beta$  的物质基础, 而 A $\beta$  又是 SP 的核心成分, 也是其形成的基础, 亦与 NFTs 的形成高度相关, 因此, APP、A $\beta$  尤其 A $\beta$ 1-42 的大量堆砌将会激发氧化应激、破坏胆碱能系统等多种机制、通过多种途径促成 AD 的发生。

本研究结果显示, 当归多糖可显著缩短模型大鼠逃避潜伏期, 延长目标象限滞留时间, 缩短首次到达原逃生平台位置潜伏时间, 增加穿越原平台次数, 并可显著提升血清 Ach 含量与 ChAT、SOD 活性, 降低血清 AChE 活性、MDA 水平及海马 APP、A $\beta$ 1-42 含量, 改善模型大鼠的学习记忆能力, 对 AD 具有一定的防治作用, 其可能与促进 A $\beta$  的代谢、改善胆碱能神经递质及提升抗自由基氧化能力等多种途径有关。

#### 参考文献:

- [1] 吴红彦, 李海龙, 王虎平, 等. 大剂量当归对东莨菪碱致痴呆小鼠模型学习记忆及 AchE、ChAT 活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 552-554.
- [2] 杨植媛, 吴红彦, 李海龙, 等. 当归含药血清对阿尔茨海默病细胞模型损伤的保护作用[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 164-167.
- [3] PAXINOS G, WATSON C. The rat brain in stereotaxic coordinates[M]. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005: 82-84, 114-116.
- [4] 李檬. 老年痴呆发病机制研究进展及预防对策[J]. 海军医学杂志, 2005, 26(1): 81-82.
- [5] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [6] WEUVE J, PUETT R C, HWARTZ J, et al. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women[J]. Air Intern Med, 2012, 172(3): 219-227.
- [7] POWER M C, WEISSKOPF M G, ALEXEEFF S E, et al. Traffic related air pollution and cognitive function in a cohort of older men[J]. Environ Health Perspec, 2011, 119(5): 682-687.
- [8] 李浩, 高普. 实用老年疾病诊断与治疗[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 656-667.
- [9] BAMBERGER M E, HARRIS M E, MC DONALD D R. A cell surface receptor complex for fibrillar beta-amyloid mediates microglial activation[J]. J Neurosci, 2003, 23(7): 2665-2674.
- [10] PIMPLIKAR S W. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(6): 1261-1268.
- [11] 吴红彦, 王虎平. 以肝脾论治老年性痴呆及逍遥散对老年痴呆模型小鼠学习记忆能力、中枢胆碱能神经元活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 168-170.
- [12] 王虎平, 吴红彦. 逍遥散对阿尔茨海默病模型小鼠血清及脑组织匀浆中 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 水平的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(6): 1-3.
- [13] 吴红彦, 李海龙, 张云, 等. 黑逍遥散对东莨菪碱致痴呆小鼠模型的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(10): 35-37.
- [14] BALARAMAN Y, LIMAYE A R, LEVEY A I. Glycogen synthase kinase 3 beta and Alzheimer's disease: pathophysiological and therapeutic significance[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(11): 1226-1235.
- [15] 陈红, 赵鹏, 孙亚平. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 生物技术世界, 2015, 31(10): 99-100.

(收稿日期: 2017-06-04)

(修回日期: 2017-07-04; 编辑: 华强)

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

内含全文 PDF 和增强文件

