

# 大黄酚联合多奈哌齐对阿尔茨海默病模型大鼠的防治作用

严贵亮<sup>1</sup>, 张丹参<sup>2\*</sup>

(1. 张家口市沙岭子医院药剂科, 河北 张家口 075000;  
2. 河北科技大学, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的:**建立阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)大鼠模型,观察大黄酚联合多奈哌齐对 AD 大鼠的学习记忆能力、乙酰胆碱转移酶(ChAT)含量、乙酰胆碱酯酶(ChE)含量、过氧化物酶(POD)活力、总抗氧化能力(T-AOC)的影响,探讨大黄酚联合多奈哌齐对 AD 的防治作用。**方法:**用 D-半乳糖和三氯化铝制备 AD 大鼠模型,连续 90 d。将大鼠随机分为正常组,模型组,大黄酚组(0.14 mg·kg<sup>-1</sup>),多奈哌齐组(0.33 mg·kg<sup>-1</sup>),大黄酚联合多奈哌不同剂量组(大黄酚 0.14 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.33 mg·kg<sup>-1</sup>组,大黄酚 0.07 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.66 mg·kg<sup>-1</sup>组,大黄酚 0.28 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>组)。从造模的第 20 天开始,给药组 ig 给予相应剂量药物,模型组 ig 给予等量生理盐水,连续 70 d。给药结束后,通过 Morris 水迷宫观察各组大鼠学习记忆能力;观察各组大鼠脑组织 ChE, ChAT, POD, T-AOC。**结果:**与模型组比较大黄酚,多奈哌齐及大黄酚联合多奈哌齐均能缩短 AD 模型大鼠水迷宫逃避潜伏期( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),增加穿越平台次数( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );其中,大黄酚联合多奈哌齐(大黄酚 0.028 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>)组大鼠与单用大黄酚,多奈哌齐组比较,逃避潜伏期显著缩短( $P < 0.05$ ),穿越平台次数显著增加( $P < 0.05$ )。与模型组比较,大黄酚,多奈哌齐及大黄酚联合多奈哌齐组大鼠 ChAT, POD, T-AOC 活性升高( $P < 0.05$ ),ChE 活性降低( $P < 0.05$ );其中,大黄酚联合多奈哌齐(大黄酚 0.028 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>)组大鼠 ChAT, POD, T-AOC 活性升高特别显著( $P < 0.01$ )。**结论:**大黄酚与多奈哌齐联合对改善 AD 大鼠的学习记忆能力,具有协同作用。其作用与二者剂量比有关,大黄酚作为主药,辅以多奈哌齐对阿尔茨海默病的防治作用较好。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 乙酰胆碱转移酶; 乙酰胆碱酯酶; 过氧化物酶; 总抗氧化能力; 大黄酚; 多奈哌齐

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0151-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240151

## Effects of Chrysophanol and Donepezil on Alzheimer's Model Rats

YAN Gui-liang<sup>1</sup>, ZHANG Dan-shen<sup>2\*</sup>

(1. Pharmacy of the Shalingzi Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, China;  
2. Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of chrysophanol and donepezil on the ability of learning and memory and the activity of choline acetyltransferase (ChE), cholinesterase (ChAT), peroxidase (POD) and total antioxidant capacity (T-AOC) in the AD rat's brain, and then discuss the preventive and treatment effect of chrysophanol and donepezil on AD rat. **Method:** The AD model was produced by injecting D-galactose and AlCl<sub>3</sub> intraperitoneally for 90 days. Rats were randomly divided into normal group, model group, chrysophanol group (0.14 mg·kg<sup>-1</sup>), donepezil group (0.33 mg·kg<sup>-1</sup>), chrysophanol joint donepezil groups (chrysophanol 0.14 mg·kg<sup>-1</sup> + donepezil 0.33 mg·kg<sup>-1</sup>, chrysophanol 0.07 mg·kg<sup>-1</sup> + donepezil 0.66 mg·kg<sup>-1</sup>, chrysophanol 0.28 mg·kg<sup>-1</sup> + donepezil 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>). From the 20<sup>th</sup> day of D-galactose and AlCl<sub>3</sub> intraperitoneal injection, chrysophanol and Donepezil were intragastric administrated respectively for 70 days. The learning and memory

**[收稿日期]** 20140504(002)

**[基金项目]** 河北省高等学校科学技术研究项目(Z 2013006)

**[第一作者]** 严贵亮,在读硕士,副主任医师,从事神经药理学研究, Tel:0313-5039014, E-mail:tom123609@sohu.com

**[通讯作者]** \*张丹参,博士生导师,教授,从事神经药理学研究, Tel:0313-4029306, E-mail:duanjianrong@126.com

ability of each group rats were observed by Morris water maze. The activity of ChE, ChAT, POD and T-AOC in the AD rat's brain were determined. **Result:** Rats intragastric administration with chrysophanol, donepezil and chrysophanol joint donepezil had shorter latency ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) and more numbers through the platform ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with chrysophanol group and donepezil group, rats in chrysophanol joint donepezil group (chrysophanol  $0.28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + donepezil  $0.17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) had shorter latency ( $P < 0.05$ ) and more numbers through the platform ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the activity of ChAT, POD and T-AOC in the chrysophanol group, donepezil group and chrysophanol joint donepezil groups rat's brain elevated significantly ( $P < 0.05$ ), those of the chrysophanol joint donepezil group (chrysophanol  $0.28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + donepezil  $0.17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) elevated significantly ( $P < 0.01$ ). The activity of ChE reduced ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Chrysophanol joint donepezil can improve the learning and memory ability of AD rats, their effects were collaborative. The effect is associated with their doses. Chrysophanol supplemented by donepezil may get a better effect on Alzheimer's disease.

[**Key words**] Alzheimer's disease; choline acetyltransferase; cholinesterase; total antioxidant capacity; peroxidase; chrysophanol; donepezil

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统原发性退行性变性疾病。临床主要表现为认知功能降低、行为异常及日常生活能力下降<sup>[1]</sup>。随着社会老龄化进程的加速,已成为严重威胁人类生命健康的疾病<sup>[2]</sup>。目前关于 AD 的病因及其发病机制主要基于以下假说:①胆碱能损伤假说;② $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉淀假说;③自由基损伤学说;④炎症机制假说等。

胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐是目前临床上治疗阿尔茨海默病的常用药物。其作用主要是通过抑制胆碱酯酶,增加乙酰胆碱在突触的浓度,并通过增强氧自由基的清除而减轻 AD 的病理改变程度<sup>[3]</sup>。大黄酚是由大黄等植物中提取的蒽醌类化合物。近年来,张丹参等<sup>[4-5]</sup>人对大黄酚的研究发现,其对阿尔茨海默病具有较好的预防治疗作用。本文研究了大黄酚联合多奈哌齐对阿尔茨海默病大鼠的防治作用,对比了联合用药前后的防治效果,并对大黄酚与多奈哌齐的用药比例进行了初步的探讨。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 盐酸多奈哌齐(法国 Pfizer PGM 公司制造,卫材中国药业有限公司分装,批号 110208A);大黄酚 河北北方学院药学系提取,纯度 98.5% (面积归一化法),实验前用 *N,N* 二甲基甲酰胺溶解,助溶,再加入生理盐水混匀(*N,N* 二甲基甲酰胺-聚山梨酯-生理盐水 1:1:8),实验前用生理盐水稀释至 14, 28, 56  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  质量浓度;*D*-半乳糖(生化试剂),AMSCO 公司(批号 101201);考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒(批号 20120521)、胆碱酯酶测定试剂盒(批号 20120525)、总抗氧化能力测定试

剂盒(批号 20120601)、组织过氧化物酶测定试剂盒(批号 20120518)均购自南京建成科技有限公司。其他试剂均为国产分析纯试剂,实验用水为三重蒸馏水。

**1.2 仪器** UV-2100 紫外-可见分光光度计(北京莱伯泰科仪器有限公司),Morris 水迷宫系统 中国医学科学院药物研究所)。

**1.3 动物** 雄性 SD 大鼠 70 只,购自河北北方学院实验动物中心,质量( $400 \pm 50$ ) g,SPF 级,合格证号 SCXK(京)2009-00017。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 动物随机分为正常组、模型组、大黄酚组 ( $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、多奈哌齐组 ( $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和大黄酚联合多奈哌齐 3 个剂量组(大黄酚  $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 多奈哌齐  $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 大黄酚  $0.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 多奈哌齐  $0.66 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 大黄酚  $0.28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 多奈哌齐  $0.17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 每组 10 只。

**2.2 模型的制备及药物干预** 大鼠适应性饲养 1 周后,模型组、大黄酚组、多奈哌齐组和大黄酚联合多奈哌齐 (1:2, 1:1, 2:1) 组分别 *ip* *D*-半乳糖  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (生理盐水配制)和  $\text{AlCl}_3$   $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (双蒸水配制),连续 90 d;正常组 *ip* 等量的生理盐水和等量的三蒸水<sup>[6]</sup>。

从造模的第 20 天开始,大黄酚组 *ig* 给予大黄酚 ( $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),多奈哌齐组 *ig* 给予多奈哌齐 ( $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),大黄酚联合多奈哌齐组 *ig* 给予不同比例的大黄酚及多奈哌齐 (大黄酚  $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 多奈哌齐  $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 大黄酚  $0.07$

mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.66 mg·kg<sup>-1</sup>, 大黄酚 0.28 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>), 模型组、正常组 ig 给予等剂量生理盐水(5 mL·kg<sup>-1</sup>), 连续 70 d。

**2.3 Morris 水迷宫试验** 第 91 天开始进行 Morris 水迷宫测试<sup>[7]</sup>。圆形水池注入温水, 室温及水温均保持在(25 ± 1) °C, 平台任意放置于某一象限的中心位置, 并淹没于水面下约 1.5 cm 处。训练时每只大鼠按东西南北 4 个人水点分别放入水池。测定大鼠自入水到找到站台后四肢爬上站台所需的时间(逃避潜伏期)。连续 6 d 记录大鼠的逃避潜伏期取其平均值作为大鼠学习能力的检测指标。第 7 天撤除平台, 随机从某一象限入水点入水, 记录 60 s 内大鼠游过原平台的次数, 上午和下午各进行 1 次, 取 2 次的平均值作为该只大鼠记忆能力的检测指标。

**2.4 大鼠脑组织乙酰胆碱酯酶(ChE)、乙酰胆碱转移酶(ChAT)、过氧化物酶(POD)、总抗氧化能力(T-AOC)的测定**

**2.4.1 大鼠 10% 脑组织匀浆制备** 大鼠行为学实验后, 处死大鼠, 准确称取 AD 大鼠的脑组织质量, 按照质量体积比加 9 倍的生理盐水制成 10% 的匀浆, 2 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清待测。

**2.4.2 ChE, ChAT, POD, T-AOC 的测定 操作步骤**

严格按说明书进行。

**2.5 统计学处理** 数据应用 SPSS 19.0 软件进行处理, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为有统计学意义。

**3 结果**

**3.1 各组大鼠学习记忆成绩的比较** 在 Morris 水迷宫实验中, 第 1 天, 给药组、模型组和正常对照组逃避潜伏期未见显著性差异。第 2 ~ 6 天, 与正常组比较, 模型组的逃避潜伏期显著延长(P < 0.05, P < 0.01); 第 2 天, 与模型组比较, 大黄酚组、多奈哌齐组及大黄酚联合多奈哌齐不同剂量组逃避潜伏期均缩短, 但未见有显著性差异; 第 3 ~ 6 天, 均见有显著性缩短(P < 0.05, P < 0.01); 第 6 天, 大黄酚 0.28 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup> 组逃避潜伏期较其他给药组有显著缩短(P < 0.05)。撤去站台后, 与正常组比较, 模型组大鼠穿越平台次数明显减少, 差异有统计学意义(P < 0.05); 与模型组大鼠比较, 大黄酚组、多奈哌齐组及大黄酚联合多奈哌齐不同剂量组大鼠穿越平台次数显著增加(P < 0.05), 其中, 大黄酚 0.28 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup> 组穿越平台次数增加特别显著(P < 0.01), 见表 1。

表 1 大黄酚及多奈哌齐单用及联合应用对 AD 模型大鼠平均逃避潜伏期及穿越平台次数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>		逃避潜伏期/s						穿越平台数/次
	大黄酚	多奈哌齐	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	
正常	-	-	93.1 ± 21.6	68.2 ± 19.2	35.8 ± 6.6	25.1 ± 4.3	13.3 ± 3.6	12.5 ± 4.4	6.1 ± 1.3
模型	-	-	95.5 ± 23.1	73.3 ± 10.1 <sup>1)</sup>	63.7 ± 14.4 <sup>1)</sup>	60.1 ± 16.0 <sup>1)</sup>	49.2 ± 10.5 <sup>1)</sup>	45.3 ± 9.3 <sup>1)</sup>	4.0 ± 1.1 <sup>1)</sup>
大黄酚	0.14	-	94.8 ± 13.8	70.2 ± 11.9	41.2 ± 12.4 <sup>2)</sup>	36.8 ± 13.6 <sup>3)</sup>	20.3 ± 6.2 <sup>3)</sup>	18.2 ± 8.5 <sup>3)</sup>	4.0 ± 1.0 <sup>1)</sup>
多奈哌齐	0.33	-	96.4 ± 12.7	71.9 ± 13.5	42.7 ± 11.9 <sup>2)</sup>	35.0 ± 12.8 <sup>3)</sup>	19.4 ± 7.1 <sup>3)</sup>	18.5 ± 6.0 <sup>3)</sup>	4.2 ± 1.0 <sup>1)</sup>
大黄酚 + 多奈哌齐	0.14	0.33	92.8 ± 21.8	72.7 ± 10.5	41.7 ± 10.7 <sup>2)</sup>	32.9 ± 15.1 <sup>3)</sup>	18.2 ± 9.2 <sup>3)</sup>	17.4 ± 9.4 <sup>3)</sup>	4.4 ± 1.0 <sup>1)</sup>
	0.07	0.66	93.8 ± 14.6	70.5 ± 16.3	40.6 ± 13.6 <sup>2)</sup>	33.4 ± 14.2 <sup>3)</sup>	18.0 ± 4.8 <sup>3)</sup>	18.8 ± 5.7 <sup>3)</sup>	5.3 ± 1.4 <sup>2)</sup>
	0.28	0.17	94.8 ± 17.9	71.1 ± 14.7	39.2 ± 18.5 <sup>2)</sup>	31.2 ± 17.4 <sup>3)</sup>	17.9 ± 5.3 <sup>3)</sup>	13.1 ± 6.8 <sup>3)</sup>	6.0 ± 0.8 <sup>3)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup> P < 0.05; 与模型组比较<sup>2)</sup> P < 0.05, <sup>3)</sup> P < 0.01。

**3.2 各组大鼠脑组织 ChE, ChAT, POD, T-AOC 活性的比较** 与正常组比较, 模型组脑组织 ChAT, POD, T-AOC 活性显著降低(P < 0.05, P < 0.01), 而 ChE 活性显著增高(P < 0.05)。与模型组比较, 大黄酚组、多奈哌齐组及大黄酚联合多奈哌齐组脑组织 ChAT, POD, T-AOC 活性显著增高(P < 0.05), ChE 活性显著降低(P < 0.05); 其中, 大黄酚联合多奈哌齐组(大黄酚 0.028 mg·kg<sup>-1</sup> + 多奈哌齐 0.17 mg·kg<sup>-1</sup>) 大鼠与模型组、大黄酚组及多奈哌齐组比较, ChAT, POD, T-AOC 活性均特别显著增高(P <

0.01), 但 ChE 活性降低(P < 0.05), 见表 2。

**4 讨论**

学习记忆能力是 AD 行为学改变的突出特征之一, 对学习记忆能力和认知功能等行为学的改变是评估 AD 药物临床前药效学最要的指标。本研究选择 Morris 水迷宫来考察大黄酚联合多奈哌齐对 AD 大鼠行为学改善方面的疗效。本实验使用 AD 模型大鼠平均逃避潜伏期及穿越平台次数两个指标。平均逃避潜伏期反映了动物空间记忆的获得情况, 即学习能力; 穿越平台次数能够反映大鼠的记忆能力。

表 2 大黄酚及多奈哌齐单用及联合应用对 AD 模型大鼠脑组织 ChE, ChAT, POD, T-AOC 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>		ChE	ChAT	POD	T-AOC
	天黄酚	多奈哌齐	/U·mg <sup>-1</sup>	/U·mg <sup>-1</sup>	/U·mg <sup>-1</sup>	/U·mg <sup>-1</sup>
正常	-	-	5.09 ± 0.57	489.78 ± 43.35	2.17 ± 0.23	2.98 ± 0.18
模型	-	-	7.93 ± 0.74 <sup>1)</sup>	383.22 ± 34.22 <sup>2)</sup>	1.95 ± 0.22 <sup>1)</sup>	2.16 ± 0.17 <sup>1)</sup>
大黄酚	0.14	-	6.05 ± 0.53 <sup>3)</sup>	449.77 ± 53.72 <sup>3)</sup>	2.11 ± 0.24 <sup>3)</sup>	2.49 ± 0.16 <sup>3)</sup>
多奈哌齐	-	0.33	6.02 ± 0.65 <sup>3)</sup>	437.26 ± 42.33 <sup>3)</sup>	2.12 ± 0.31 <sup>3)</sup>	2.44 ± 0.20 <sup>3)</sup>
大黄酚 + 多奈哌齐	0.14	0.33	5.96 ± 0.47 <sup>3)</sup>	455.73 ± 58.48 <sup>3)</sup>	2.13 ± 0.29 <sup>3)</sup>	2.49 ± 0.14 <sup>3)</sup>
	0.07	0.66	5.85 ± 0.49 <sup>3)</sup>	451.45 ± 42.62 <sup>3)</sup>	2.13 ± 0.20 <sup>3)</sup>	2.53 ± 0.18 <sup>3)</sup>
	0.28	0.17	5.98 ± 0.75 <sup>3)</sup>	582.65 ± 39.85 <sup>4)</sup>	2.16 ± 0.27 <sup>4)</sup>	2.87 ± 0.13 <sup>4)</sup>

注:与正常对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

大黄酚通过减少过氧化脂质的生成和增强抗氧化酶的活性,抑制乙酰胆碱酯酶活性及提高脑血氧水平,改善衰老模型大鼠学习记忆及认知能力,并提高抗缺氧能力和耐力<sup>[8]</sup>。

胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐通过抑制脑内乙酰胆碱酯酶,提高突触间隙的乙酰胆碱水平,进而激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)的表达,改善 AD 的认知功能<sup>[9]</sup>;此外,多奈哌齐可通过降低 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体亚型 NR1 的表达,提高海马 NR2B 的表达,有助于改善学习和记忆功能<sup>[10]</sup>。

本研究中,大黄酚给药剂量采用文献[4]中高剂量,多奈哌齐采用文献[7]剂量。联合给药组以二者剂量联合为基础,兼顾联合给药时的给药总量,为防止给药总剂量过大,分别将二者剂量的 2 倍与 1/2 联合应用,作为联合用药组的剂量。结果发现二者联用对改善 AD 大鼠的学习记忆能力,具有协同作用。其作用与二者剂量比有关,大黄酚作为主药,辅以多奈哌齐对阿尔茨海默病的防治作用较好。

[参考文献]

[1] 陈俊抛,林煜,徐斌,等. 痴呆治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2002:99.

[2] 宋葆华,刘月英. 老年性痴呆发病机理的研究近况[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版,2003,18(4):345.

[3] 廖珏. 多奈哌齐在治疗大鼠阿尔茨海默病中的作用及机制研究[D]. 泸州:泸州医学院,2010.

[4] 董晓华,张丹参. 大黄酚对  $\beta_{25-35}$  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.

[5] 李淑娟,张力,张丹参,等. 大黄酚抗衰老作用的实验研究[J]. 中国老年学杂志,2005,25(11):1362.

[6] 罗焕敏,肖飞. D-半乳糖和三氯化铝诱导大鼠产生类阿尔茨海默病变[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2004,18(1):22.

[7] 李强,戚基萍. 盐酸多奈哌齐对 AD 模型大鼠学习记忆能力及 CAT, GSH-Px 含量影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2007,28(1):25.

[8] 李淑娟,李春更,侯勇,等. 大黄酚抗衰老作用研究进展[J]. 河北北方学院学报:医学版,2009,26(1):69.

[9] 吴伟洁,许青. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病[J]. 中国新药与临床杂志,2000,19(1):49.

[10] 樊素琴,刘合玉,闫丙川,等. 盐酸多奈哌齐对拟 VaD 大鼠海马 CA1 区 NR1 及 NR2B 免疫组织化学表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2006,23(6):705.

[责任编辑 聂淑琴]