

山茱萸多糖对衰老模型大鼠学习记忆能力及 海马突触可塑性的影响

王爱梅*, 陈亚奇, 李旻, 未小明, 薛娣, 王方, 刘洪恩
(南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473061)

[摘要] **目的:**观察山茱萸多糖对衰老模型大鼠学习记忆能力、海马脑源性神经生长因子(BDNF),酪氨酸蛋白激酶 B (TrkB)蛋白表达及海马长时程增强(LTP)的影响,并探讨其机制。**方法:**清洁级 SD 大鼠 40 只,随机数字表法分为正常组、模型组、山茱萸多糖低、高剂量组,每组 10 只,采用 D-半乳糖(140 mg·kg⁻¹·d⁻¹)皮下注射构建大鼠衰老模型,同时正常组、模型组每天给予生理盐水、低剂量组和高剂量组给予山茱萸多糖(0.14, 0.28 g·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃 6 周。Morris 水迷宫检测学习记忆能力,高频刺激海马 CA3 区 Schaffer 侧支,在同侧海马 CA1 区诱导 LTP 的方法检测大鼠海马神经元突触可塑性的变化,免疫组化法检测海马神经元 BDNF 和 TrkB 蛋白的表达情况。**结果:**与正常组比较,模型组平均逃避潜伏期明显延长,在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比和探索次数明显减少,海马 LTP 幅度显著降低,海马 BDNF 和 TrkB 蛋白表达降低($P < 0.01$)。高剂量组与模型组比较平均逃避潜伏期明显降低,在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比和探索次数明显升高,海马 LTP 幅度显著升高,海马 BDNF 和 TrkB 蛋白表达升高($P < 0.01$)。**结论:**山茱萸多糖可通过提高海马 BDNF 和 TrkB 的表达及大鼠海马 CA1 区的 LTP,明显改善突触的可塑性,这可能是山茱萸多糖提高学习记忆能力的重要机制之一。

[关键词] 山茱萸多糖; 衰老; 学习记忆能力; 脑源性神经生长因子; 酪氨酸蛋白激酶 B; 长时程增强

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0131-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130131

Effects of Polysaccharide from Corni Fructus on Learning and Memory Ability and Hippocampal Synaptic Plasticity of Aging Model Rats

WANG Ai-mei*, CHEN Ya-qi, LI Min, WEI Xiao-ming, XUE Di, WANG Fang, LIU Hong-en
(Nanyang Medical College, Nanyang 473061, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of polysaccharide from Corni Fructus on learning and memory ability, protein expression levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase B (TrkB) in hippocampus, and hippocampal long-term potentiation (LTP) of the aging model rats. **Method:** Totally 40 clean SD rats were randomly divided into normal group, model group, low dose group and high dose group by random number table, $n = 10$ in each group. The models of aging rats were established by subcutaneously injecting D-galactose (140 mg·kg⁻¹·d⁻¹). The rats in normal group and model group received normal saline every day, while the rats in low dose group and high dose group were given with polysaccharide from Corni Fructus (0.14, 0.28 g·kg⁻¹·d⁻¹, correspondingly) by intragastric administration for 6 weeks. The learning and memory ability of rats was tested by Morris Water Maze. The Schaffer collateral of hippocampal CA3 region was stimulated by high frequency stimulation (HFS), and LTP in CA1 region of the ipsilateral hippocampus was induced to detect the synaptic plasticity changes of hippocampal neurons in rats. The protein expression levels of BDNF and TrkB in hippocampal neurons were detected by immunohistochemistry. **Result:** As compared with the normal group, the average escape latency of model group was prolonged significantly, the percentage of swimming distance of the

[收稿日期] 20150205(001)

[基金项目] 南阳市科技攻关计划项目(2012GG056)

[通讯作者] * 王爱梅, 硕士, 副教授, 从事中药抗衰老的研究, Tel:0377-63526188, E-mail:meibaiyi@126.com

target quadrant in total distance and the frequency of exploration were decreased significantly, the protein expression levels of BDNF and TrkB in the hippocampus were reduced, and the extent of LTP in hippocampus was decreased significantly ($P < 0.01$). As compared with the model group, the average escape latency of high dose group was decreased significantly; the percentage of swimming distance of the target quadrant in total distance and the frequency of exploration were increased significantly, the protein expression levels of BDNF and TrkB in hippocampus were increased, and the extent of LTP in hippocampus was increased significantly ($P < 0.01$).

Conclusion: Polysaccharides from Corni Fructus may significantly improve the synaptic plasticity in the aging model rats by increasing the protein expression levels of BDNF and TrkB in hippocampus and increasing LTP of hippocampal CA1 region; this may be one of its important mechanisms for improving the ability of learning and memory of the aging rats.

[Key words] polysaccharides from Corni Fructus; aging; learning and memory; brain derived neurotrophic factor; tyrosine kinase B; long-term potentiation.

衰老是一种复杂的自然现象,表现为结构、机体功能衰退及适应性、抵抗力下降^[1]。学习记忆能力下降是衰老的主要特征之一^[2]。目前,在全世界范围内老年记忆障碍患者人数约 2 000 多万,其中中国患者占总人数的 25% ~ 30%。老年记忆障碍作为危害全世界人类健康的社会问题,正逐步得到国际社会的普遍关注和重视。因此,研究衰老记忆减退机制及其防治,不仅可改善老年人的生活质量,而且还可减轻社会的压力,具有重要的现实意义和广泛的社会意义^[3]。

山茱萸多糖是山茱萸的生物学活性物质,具有免疫增强^[4]、抗衰老、抗氧化^[5]等多种药理作用。但是山茱萸多糖对学习记忆能力的影响及作用机制的研究则少有报道。本实验以皮下注射 D-半乳糖方法构建大鼠衰老模型,并观察山茱萸多糖对衰老模型大鼠学习记忆能力、海马脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor, TrkB) 蛋白表达及海马 CA1 区 LTP 的影响,进而探讨其作用机制,为筛选理想的抗衰老药物提供可靠的实验依据,并为山茱萸有效成分的开发和临床应用奠定基础。

1 材料

1.1 动物 健康成年 SD 大鼠 40 只,SPF 级,体重 200 ~ 240 g,雌雄各半,购于河南省实验动物中心,合格证号 SCXK(豫)2010-0002,饲养室温为 20 ℃,自由进食饮水,自然昼夜节律光照。

1.2 药物及试剂 D-半乳糖(上海国药集团化学试剂有限公司,批号 20130812),山茱萸多糖(宁波德康生物制品有限公司,批号 20130710),兔抗大鼠 BDNF,TrkB 多克隆抗体(北京博奥森生物有限公

司,批号分别为 AD092651 和 980482w),山羊抗兔二抗和 DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为 13152A08, K136821F)。

1.3 仪器 DW-2000 型脑立体定位仪(成都泰盟软件有限公司),RM6240 型生物信号采集处理分析系统(成都仪器厂),Morris 型水迷宫(安徽正华生物仪器设备有限公司)。

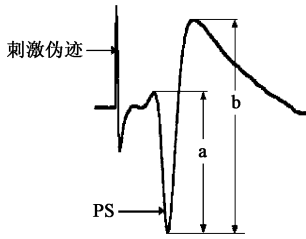
2 方法

2.1 动物分组及给药 实验动物在标准环境适应性饲养 1 周后,随机分为正常组、模型组、山茱萸多糖低、高剂量组,每组 10 只。模型组、山茱萸多糖低剂量组和高剂量组每天颈背部 *ih* D-半乳糖 140 mg·kg⁻¹·d⁻¹,正常组每天颈背部皮下注射等量生理盐水,连续 6 周;山茱萸多糖低、高剂量组从第 1 天开始分别给予 0.14, 0.28 g·kg⁻¹·d⁻¹ 山茱萸多糖灌胃,均为每天 1 次,连续 6 周,正常组和模型组大鼠每天给予等量的生理盐水灌胃,连续 6 周。各组动物每周记录 1 次体重,调整注射剂量。

2.2 大鼠学习记忆能力测定 采用 Morris 水迷宫检测大鼠学习记忆能力^[6]。定位航行实验记录大鼠的逃避潜伏期来检测大鼠学习和记忆的获取能力;空间探索实验记录大鼠在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比(距离百分比)和 120 s 内穿过平台所在位置的次数(探索次数)检测大鼠对平台空间位置的记忆保持能力。

2.3 电生理学检测—群峰电位 (population spike, PS) 记录和 LTP 诱导 行为学实验结束后,用 20% 乌拉坦(1.5 g·kg⁻¹)腹腔麻醉大鼠,将刺激电极和记录电极在脑立体定位仪的引导下缓慢进入海马(电极尖端在海马定位参考周丽薇的文章)^[7],参照文献[8-9]先记录单个刺激诱发的 PS 30 min 作为

基值,再进行 100 Hz 的高频刺激(HFS)诱发 LTP,记录 HFS 后 60 min 内的 PS。以 HFS 前 30 min 的 PS 值的均数为基线值(即 100%),HFS 后每个 PS 值与之比较即得各点的 PS 幅度相对值,PS 平均幅值高于基线值至少 20% 以上并持续 30 min 以上者可视为产生了 LTP^[10]。实验结束后,对刺激电极和记录电极做定位检查,定位不准确者给予剔除。PS 幅值计算方法见图 1。



PS 幅度 = (a + b) / 2

图 1 PS 幅度的计算方法

Fig. 1 Calculation method of PS amplitude

2.4 免疫组织化学法检测海马组织 BDNF 和 TrkB 的表达 断头处死大鼠,取脑组织固定于 4% 多聚甲醛溶液中 36 h 后,常规石蜡包埋,切片,切片厚度为 4 μm, SABC 法进行免疫组化染色^[11]。阳性细

表 1 山茱萸多糖对大鼠定向航行实验逃避潜伏期的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on directional navigation experiment to escape incubation period in rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
正常	-	56.66 ± 5.76	36.54 ± 5.83	29.53 ± 5.78	22.64 ± 5.71	16.48 ± 5.85
模型	-	55.01 ± 5.89	46.69 ± 6.39 ¹⁾	41.23 ± 5.94 ¹⁾	38.54 ± 6.33 ¹⁾	35.40 ± 6.29 ¹⁾
山茱萸多糖	0.14	57.53 ± 7.55	40.73 ± 7.28 ²⁾	35.45 ± 7.19 ²⁾	29.60 ± 7.17 ³⁾	24.54 ± 7.21 ³⁾
	0.28	55.14 ± 2.92	39.90 ± 3.10 ²⁾	34.57 ± 3.15 ²⁾	28.68 ± 3.23 ³⁾	23.67 ± 3.12 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.01;与模型组比较²⁾ P < 0.05, ³⁾ P < 0.01(表 2~4 同)。

表 2 山茱萸多糖对大鼠空间探索的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on space exploration in rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	距离比/%	探索数/次
正常	-	43.26 ± 3.38	5.20 ± 0.92
模型	-	33.35 ± 2.56 ¹⁾	3.40 ± 0.70 ¹⁾
山茱萸多糖	0.14	36.38 ± 1.89 ²⁾	4.10 ± 0.84 ²⁾
	0.28	38.95 ± 2.43 ³⁾	4.90 ± 0.57 ³⁾

3.2 对大鼠 PS 增幅的影响 与正常组比较,模型组 PS 幅度明显低于正常组(P < 0.01);与模型组比较,山茱萸多糖高剂量组 HFS 后 PS 幅度明显大于模型组(P < 0.01);山茱萸多糖低剂量组与模型组差异不明显。见表 3。HFS 后 60 min 内,模型组 PS

胞为胞浆中染成棕色颗粒的细胞。光镜下(×400)拍片,以阳性细胞平均吸光度为观察指标,采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件,每张片子随机取 5 个视野,测量平均吸光度 A 值。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件,所有实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对 Morris 水迷宫测定中定位航行实验指标进行重复测量的数据分析,其他实验指标采用单因素方差分析,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

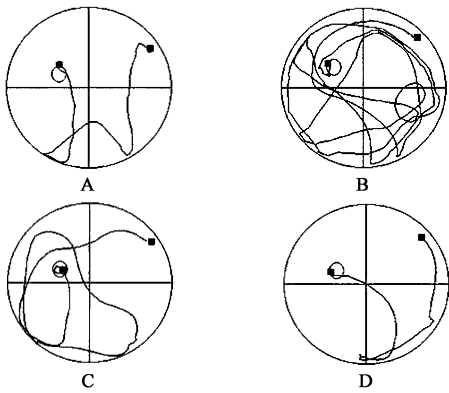
3.1 对大鼠学习记忆能力的影响 定位航行实验测试中,除第 1 天外,模型组平均逃避潜伏期均明显长于正常组(P < 0.01);与模型组比较,山茱萸多糖低、高剂量组平均逃避潜伏期明显缩短(P < 0.05, P < 0.01)。空间探索实验结果显示,与正常组比较,模型组在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比和探索次数明显减少(P < 0.01)。与模型组比较,山茱萸多糖低、高剂量组在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比和探索次数明显升高(P < 0.05, P < 0.01),见表 1,2。图 2 为各组大鼠在定位航行实验中第 5 天典型的原始游泳轨迹。

幅度低于正常组,而山茱萸多糖高剂量组 PS 幅度明显高于模型组(P < 0.01);山茱萸多糖低剂量组和模型组 PS 幅度变化比较无统计意义。正常组和高剂量组在所记录的 60 min 内变化不明显,而模型组和低剂量组的 PS 幅度随着时间逐渐衰减。见图 3。

表 3 山茱萸多糖对大鼠 PS 增幅的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on amplification of PS in rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PS 增幅/%
正常	-	159.20 ± 1.67
模型	-	125.13 ± 2.04 ¹⁾
山茱萸多糖	0.14	126.64 ± 1.66
	0.28	158.43 ± 1.59 ³⁾



A. 正常组; B. 模型组; C. 山茱萸多糖 0.14 g·kg⁻¹ 组; D. 山茱萸多糖 0.28 g·kg⁻¹ 组(图 4, 5 同)

图 2 山茱萸多糖对大鼠寻找平台的路线

Fig. 2 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on searching platform latency in rats

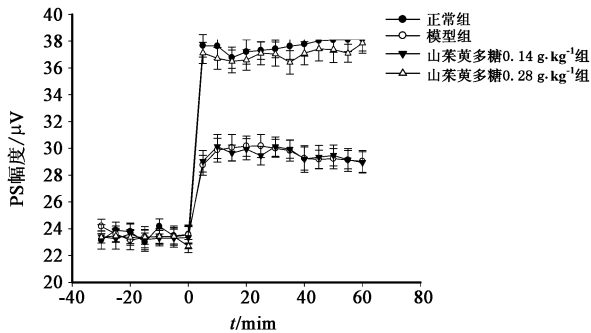


图 3 HFS 前后各组大鼠 PS 幅度的比较

Fig. 3 Comparison of HFS between groups of rats before and after PS amplitude

3.3 山茱萸多糖对各组大鼠海马组织 BDNF 和 TrkB 蛋白表达的影响 BDNF 和 TrkB 阳性产物呈棕色颗粒状, 分布于海马神经元胞浆中。与正常组比较, 模型组 BDNF 和 TrkB 阳性细胞明显减少, 阳性细胞平均吸光度明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 低剂量和高剂量组 BDNF 和 TrkB 阳性细胞增多, 胞浆深染, 平均吸光度明显增加 ($P < 0.05, P < 0.01$), 且随着剂量的增加, 阳性细胞数逐渐增多。见表 4, 图 4, 5。

4 讨论

现代医学认为, 学习记忆功能的减退是老年人发展成为老年痴呆症的先兆, 老年痴呆症被认为是老年人的四大杀手之一, 严重影响老年人晚年的生活质量。因此延缓衰老、防治衰老引起的各种疾病就成为医学界乃至整个社会共同关注的焦点。

中医学认为肾虚是导致衰老的主要原因^[12], 且肾虚致衰老在中医有关衰老的理论中占主导地位。

表 4 山茱萸多糖对大鼠海马 BDNF, TrkB 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on BDNF, TrkB expression in rats hippocampus ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	BDNF	TrkB
正常	-	0.328 ± 0.033	0.482 ± 0.007
模型	-	0.263 ± 0.001 ¹⁾	0.448 ± 0.010 ¹⁾
山茱萸多糖	0.14	0.286 ± 0.019 ²⁾	0.455 ± 0.003 ²⁾
	0.28	0.315 ± 0.030 ³⁾	0.480 ± 0.008 ³⁾

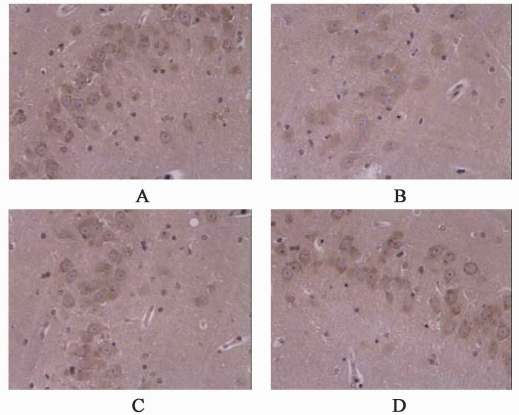


图 4 山茱萸多糖对大鼠海马 CA1 区 BDNF 表达的影响 (免疫组化, ×400)

Fig. 4 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on BDNF expression in rats hippocampus CA1 region (IHC, ×400)

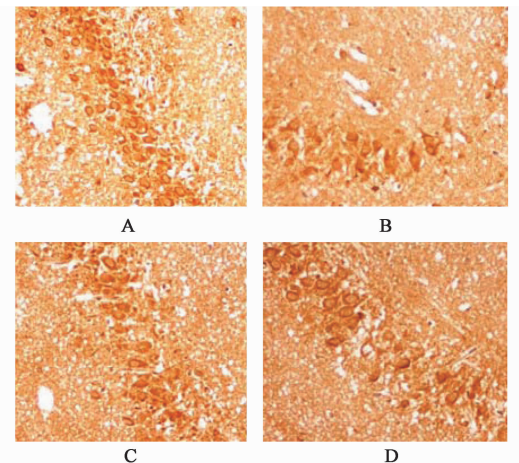


图 5 山茱萸多糖对大鼠海马 CA1 区 TrkB 表达的影响 (免疫组化, ×400)

Fig. 4 Effects of polysaccharides form Corni Fructus on TrkB expression in rats hippocampus CA1 region (IHC, ×400)

肾藏精生髓, 脑为髓之海。肾虚致髓海不足, 脑失充养而引起学习记忆功能减退甚至障碍。《医学心悟》提出“肾主智, 肾虚则智不足”强调了肾虚、髓海不足是学习记忆功能减退的重要原因。山茱萸为山茱萸科植物山茱萸的干燥果肉, 有补益肝肾、涩精固

脱之功效。采用山茱萸治疗衰老相关的认知功能下降和障碍疾病,符合中医衰老的治疗策略。

Morris 水迷宫是用于测试实验动物空间学习记忆能力的行为学测定方法^[13],能较好反映动物空间学习记忆的形成和维持,是记忆量化的良好测定方法^[14]。本实验中 Morris 水迷宫结果显示,造模后,模型组大鼠在定位航行实验中的平均逃避潜伏期明显延长、在目标象限内游泳的距离占总距离的百分比和探索次数明显减少;用药后,大鼠平均逃避潜伏期缩短,在目标象限内游泳的距离百分比和探索次数均增多,表明山茱萸多糖对 *D*-半乳糖所致衰老模型大鼠的学习记忆障碍具有良好的改善作用。

强直刺激作用于兴奋性突触传递通路而诱发的突触传递效能长时间增强的现象称为长时程增强效应(LTP)。大鼠海马 CA3 区锥体细胞的 Schaffer 侧支与 CA1 区锥体细胞树突形成突触,刺激 Schaffer 侧支使 CA1 区锥体细胞树突层受刺激可诱出 LTP。而 LTP 与学习记忆过程密切相关^[15],LTP 反映了突触可塑性变化中的神经电生理的改变,是神经科学衡量突触可塑性的一个重要指标,是研究学习记忆能力相关的神经元可塑性变化的重要手段^[16]。常用 PS 振幅增大来判定突触传递是否强化以及是否出现 LTP^[17]。本研究结果显示,山茱萸多糖高剂量组能减轻 *D*-半乳糖对海马 CA1 区 LTP 的抑制作用,明显改善突触可塑性,这可能是山茱萸多糖改善学习记忆功能的重要机制之一。

BDNF 是脑内含量最为丰富的神经营养因子^[18],大多在神经元内合成。BDNF 通过与 TrkB 结合发挥作用,二者广泛分布于大脑海马、皮质及纹状体等各区域,其中以海马含量最高^[19]。大量研究证明,BDNF 和 TrkB 对多种类型的神经元具有分化、增殖、营养、成熟的作用^[20]。它能增强突触联系,影响神经元的可塑性。BDNF 具有神经元保护功能,在功能性突触形成、神经元形态的维持等方面起着重要的作用。研究表明,BDNF 在海马 LTP 的维持中起关键作用,影响人和动物的学习与记忆功能^[21-22]。BDNF 能影响神经递质、神经营养因子的合成^[23],且这些神经递质和神经营养因子与 LTP 效应及学习记忆功能有关^[24]。本研究观察到模型组大鼠海马 BDNF 和 TrkB 蛋白表达较正常组明显降低,经过山茱萸多糖干预后,其表达量明显升高,说明山茱萸多糖可能通过上调 BDNF 和 TrkB 的表达而改善衰老大鼠学习记忆能力。

本研究结果显示,山茱萸多糖能上调海马

BDNF 和 TrkB 蛋白的表达,提高大鼠海马 CA1 区长时程增强效应,明显改善突触的功能可塑性,提高衰老大鼠学习记忆能力。用山茱萸多糖对衰老模型大鼠进行治疗,可能通过刺激 BDNF 和 TrkB 的表达,而起到保护神经元、改善认知功能的作用。这一研究结果为山茱萸多糖在临床广泛应用于老年认知功能降低和障碍的治疗提供了一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] 唐瑛,雷呈祥,段凯,等. 半夏总生物碱对 *D*-半乳糖所致衰老小鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(20):224-227.
- [2] 于兆霞,陈正爱,钟秀宏,等. 桃仁乙醇提取物对亚急性衰老大鼠的抗衰老作用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(11):2607-2608.
- [3] 陈乔,李征峰,侯吉华,等. 六味地黄丸对老年大鼠学习记忆及基底前脑 ChAT 阳性神经元的影响[J]. 江西中医学院学报,2012,24(5):77-80.
- [4] 杨英. 中药山茱萸化学成分及免疫药理作用研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2014(2):39-41.
- [5] 李小蓉,赵鹏,张丽华. 山茱萸多糖的研究进展[J]. 亚太传统医药,2008,4(9):135-137.
- [6] 彭生,杨建平,张晓庆,等. 磷酸二酯酶-4 抑制剂 Ro20-1724 对氯胺酮麻醉后学习记忆及大鼠海马 cAMP/PKA-CREB-BDNF 信号通路的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(6):528-530.
- [7] 周丽薇,武美娜,韩维娜,等. $\text{A}\beta_{25-35}$ 伤害大鼠空间学习记忆和在体海马长时程增强的联合研究[J]. 神经解剖学杂志,2012,28(3):263-267.
- [8] Freir D B, Costello D A, Herron C E. $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced depression of long-term potentiation in area CA1 *in vivo* and *in vitro* is attenuated by verapamil [J]. J Neurophysiol, 2003, 89(6): 3061-3069.
- [9] Yang Y, Zheng X, Wang Y, et al. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction [J]. J Neurosci, 2004, 24(10): 2412-2420.
- [10] 王爱梅,未小明,李弋,等. 早莲草对老年痴呆模型大鼠空间学习记忆及海马神经元突触可塑性的影响[J]. 神经解剖学杂志,2015,31(1):73-78.
- [11] 郭旭,彭春,游俊杰,等. 脑卒中后抑郁大鼠海马 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白的表达变化[J]. 神经解剖学杂志,2014,30(1):19-22.
- [12] 王华,毛慧芳,刘建民,等. “双固一通”配穴电针对老年阳虚模型大鼠免疫衰老的调控效应及机制探讨[J]. 中国针灸,2012,32(6):529-533.

- [13] Daniels B P, Sestito S R, Rouse S T. An expanded task battery in the Morris water maze reveals effects of *Toxoplasma gondii* infection on learning and memory in rats[J]. *Parasitol Int*, 2015, 64(1): 5-12.
- [14] 高琳娜,唐千淇,贺晓丽,等. 淫羊藿苷对快速老化小鼠 SAMP10 学习记忆能力以及胆碱能系统活性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(14): 2117-2121.
- [15] 王威,唐伟,孙忠人. 电针对拟老年性痴呆大鼠学习记忆功能和海马 CA1 区突触可塑性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(11): 2045-2048.
- [16] Gruart A, Munoz M D, Delgado-Garcia J M. Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice [J]. *Neuroscience*, 2006, 26(4): 1077-1087.
- [17] Schafman H E, Sarvey J M. Postsynaptic firing during repetitive stimulation is required for long-term potentiation in Hippocampus[J]. *Brain Res*, 1985, 331(2): 267-274.
- [18] 杜明洋,管青山,王小珊. 美金刚联合丰富环境对快速衰老小鼠海马脑源性神经营养因子、酪氨酸蛋白激酶受体 B 表达及学习记忆能力的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(4): 278-281.
- [19] 郭旭,彭春,游俊杰,等. 脑卒中后抑郁大鼠海马 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白的表达变化[J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(1): 19-22.
- [20] Melo C V, Okumoto S, Gomes J R, et al. Spatiotemporal resolution of BDNF neuroprotection against glutamate excitotoxicity in cultured hippocampal neurons[J]. *Neuroscience*, 2013, 237(6): 66-86.
- [21] Schinder A F, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12): 639-645.
- [22] Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory[J]. *Life Sci*, 2002, 70(7): 735-744.
- [23] Lu B, Nagappan G, Guan X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 401-416.
- [24] 施学丽,杜正彩,夏猛,等. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠海马 CA3 区 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(18): 198-201.

[责任编辑 周冰冰]

欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月,主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊,16 开本,234 页,标准刊号 ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价 35 元,全年 840 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号 2-417;国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行,代号 SM4655,欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购,地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号,收件人:《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编 100700, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www. syfjxzz.com。