

人参皂苷 Rb_1 与罗格列酮联合给药对 2 型糖尿病 记忆障碍小鼠海马胰岛素信号传导通路的影响

高晓斐¹, 毛黎黎¹, 孙子微¹, 杨彩虹¹, 岳仁宋^{2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 610072; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 目的: 研究人参皂苷 Rb_1 对 2 型糖尿病小鼠记忆功能及胰岛素信号传导通路的影响及作用机制。方法: C57BL 小鼠为正常对照组, Kkay 小鼠造模成功后根据血糖水平随机分为模型对照组、阳性组和复合给药高、中、低剂量组。阳性组用马来酸罗格列酮片 ($0.003 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ig, 复合高、中、低剂量组分别用马来酸罗格列酮片 ($0.003 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ig 和人参皂苷 Rb_1 ($0.06, 0.03, 0.015 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ig, 其余用等体积生理盐水 ig 6 周。给药前、后各行 1 次 Morris 水迷宫实验; 免疫组化方法检测大脑海马中 1-磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI-3K) 水平; 蛋白印迹法 (Western blotting) 检测糖原合酶激酶- 3β (GSK- 3β)、Tau 蛋白及 Tau 蛋白磷酸化 (p-Tau) 和胰岛素受体 (INS R) 水平。结果: 与正常组相比, 模型组平台潜伏期明显升高 ($P < 0.05$), PI-3K 活性明显偏低 ($P < 0.05$), GSK- 3β 和 p-Tau 水平均明显偏高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 罗格列酮组与之各项指标差异均不明显, 复合给药组平台潜伏期均明显降低 ($P < 0.05$), PI-3K 活性均明显升高 ($P < 0.05$), GSK- 3β 和 p-Tau 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 给药后各组间胰岛素受体水平差异无统计学意义。结论: 在常规降糖的基础上, 人参皂苷 Rb_1 对 2 型糖尿病痴呆小鼠记忆水平有明显改善作用, 其可能的作用机制为激活 PI-3K 蛋白、抑制 GSK- 3β 表达、减轻 Tau 蛋白过度磷酸化, 进而改善大脑海马胰岛素信号传导通路, 阻止、延缓其相关神经病理进程。

[关键词] 人参皂苷; 糖尿病性记忆障碍; 糖原合酶激酶- 3β ; Tau 蛋白; 磷脂酰肌醇-3 激酶; 胰岛素信号传导通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0137-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014080137

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000035.html>

[网络出版时间] 2014-02-07 15:18

Effect and Mechanism of Ginsenosides Rb_1 on Insulin Signaling Pathway in Type 2 Diabetes Mice with Memory Impairment

GAO Xiao-fei¹, MAO Li-li¹, SUN Zi-wei¹, YANG Cai-hong¹, YUE Ren-song^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Affiliated TCM Hospital of Chengdu University, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect and mechanism of ginsenosides Rb_1 on memory impairment of type 2 diabetes. **Method:** C57BL mice were as normal control group and Kkay mice with high blood sugar as model 1 group. The model mice were divided into positive group and composite group with high, middle and low dose. The positive group was treated with Rosiglitazone maleate tablets ($0.003 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ig, and composite group was given the same Rosiglitazone tablets and ginsenosides Rb_1 ($0.06, 0.03, 0.015 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ig. After Morris water maze immunohistochemistry was used to assay 1-phosphatidy linosital 3-kinase (PI-3K) /Akt, and Western blotting was used to detect glycogen synthase kinase- 3β GSK- 3β , and p-Tau and insulin receptor (INSR) level. **Result:** INSR levels were almost the same in every group. Compared with normal control group, model group had

[收稿日期] 20130830(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072775)

[第一作者] 高晓斐, 硕士研究生在读, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的研究, Tel:18782185120, E-mail:317100102@qq.com

[通讯作者] * 岳仁宋, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的研究, Tel:18980880163, E-mail:1580229694@qq.com

more active PI-3K/Akt and lower GSK-3 β and p-Tau level. However, compared with control group, there was no significant differences in positive group, while PI-3K/Akt was more active, and GSK-3 β and p-Tau was contrary in composite group. **Conclusion:** Ginsenosides Rb₁ can improve the memory of type 2 diabetes mice, the possible mechanism may be related to improving insulin signaling pathway.

[**Key words**] ginsenosides; 2 diabetes memory impairment; GSK-3 β ; Tau; PI-3K; insulin signaling pathway

糖尿病性记忆功能障碍是一种较为常见的慢性进行性中枢神经系统性病变,与老年期痴呆在许多方面具有共性,均属于复杂的异质性疾病^[1],严重影响患者的工作及日常生活功能。人参作为我国传统中药,被《神农本草经》视为上品,具有安神益智的作用,被广泛应用于痴呆神弱诸证的治疗。人参皂苷 Rb₁ 是人参根的主要提取成分之一,经研究证实,其能通过改善脑缺血^[2]、抑制神经元细胞凋亡^[3]、干扰 β -淀粉蛋白的形成和沉积^[4]及雌激素样作用^[5]等,提高智力,有效改善学习记忆功能^[6],但具体作用机制尚未明确。故本实验在建立稳定的糖尿病性记忆功能障碍模型的基础上,旨在进一步观察并明确人参皂苷 Rb₁ 对 2 型糖尿病性记忆功能障碍的改善作用机制,以及其对大脑胰岛素信号传导通路的影响作用。

1 材料

1.1 动物 10 周龄 SPF 级雄性 C57BL 小鼠 16 只,体重 20 ~ 30 g; 10 周龄 SPF 级雄性 Kkay 小鼠 80 只,体重 35 ~ 50 g,高脂高糖饲料(10%蔗糖、10%脂肪、基础饲料),均购自中国医学科学院实验动物研究所,许可证号 SCXK(京)2009-0004。

1.2 药物与试剂 人参皂苷 Rb₁ (批号 MUST-12102301,纯度 $\geq 99.8\%$,HPLC)购自成都广海科技有限公司。马来酸罗格列酮片[文迪雅,批号 H20020475,葛兰素史克(天津)有限公司]。

1.3 仪器 快速血糖仪及血糖试纸(One-Touch-II,美国强生公司),显微镜(BX51T-PHD-J1,日本奥林巴斯),多功能真彩色细胞图像分析管理系统(Image-Pro Plus,美国 Media Cybernetics 公司),CMOS(日本奥林巴斯),医用 X 射线胶片(柯达公司,美国)等。

2 方法

2.1 造模和分组 16 只 SPF 级 C57BL 小鼠给予基础饲料喂养,为正常对照组;80 只 SPF 级 Kkay 小鼠给予高糖高脂饲料,喂养 6 周后检测随机血糖 $\geq 13.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为造模成功。造模成功并稳定后将 Kkay 小鼠根据血糖水平随机分为模型对

照组、阳性对照组、复合给药高、中、低剂量组,每组 16 只,给予基础饲料喂养。实验过程中动物自由摄食及饮水(动物取材前禁食 12 h),温度(24 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 26% ~ 30%,每周检测体重、血糖各 1 次。阳性对照组给予马来酸罗格列酮片 ig,复合组给予马来酸罗格列酮片 + 人参皂苷 Rb₁ ig。其中马来酸罗格列酮片按小鼠体重 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药,复合高、中、低剂量组人参皂苷 Rb₁ 按小鼠体重 60,30,15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig 给药。模型组和正常对照组每天用等体积生理盐水 ig,持续 42 d。每周一次断尾取血法监测血糖。

2.2 Morris 水迷宫 小鼠分组前及给药后分别进行一组水迷宫实验。第 1 至 4 天为隐藏平台实验,于固定象限放置平台,将小鼠分别在其余象限投入水中,入水时保持头向迷宫壁,限定时间 90 s,若小鼠找到平台,记录时间,并置于平台之上休息 30 s;若 90 s 仍未找到,将小鼠捞起放于平台休息 30 s,并记录时间为 90 s。测试第 5 日为空间搜索实验,撤除平台,将小鼠头投入水中 90 s,记录小鼠在 90 s 内第一次寻找到平台区的时间及找到平台的次数。数据采集及图像分析均由图像自动监视和处理系统完成。

2.3 取材 行为学试验结束后,每组抽签法选取 8 只小鼠用 10% 水合氯醛按 3 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉后灌注取全脑,4 $^{\circ}\text{C}$ 4% 多聚甲醛固定 24 h,取包括海马、大脑皮质部位的脑块进行脱水、透明、浸蜡、包埋后连续冠状切片观察。选取 8 只小鼠,0.1% 去乙酰头孢菌素 C(0.1% DCPC)溶液处理并高压蒸气消毒相关手术器械,3.5% 水合氯醛按 3 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉后无菌操作开颅取海马,预冷的 0.1% DCPC 溶液冲洗,称重,进行蛋白定量。

2.4 对小鼠大脑海马中 Tau, P-tau, GSK-3 β 及 INSR 及 PI-3K/Akt 阳性细胞的检测 取材后,将组织制成 10% 的组织匀浆,离心后取上清液,用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度并进行电泳。将蛋白质转移至硝酸纤维素膜上,然后以含 5% 脱脂奶粉的 TBST (pH 7.6, Tris-DCl, NaCl, 0.1% Tween-20) 室温下封

闭 1 h, 4 °C 过夜; 加一抗, 室温振摇 2 h, 以 TBS-T 洗膜 3 次, 每次 5 ~ 10 min 后加辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠二抗室温振摇 1.5 h, 充分显影曝光并照相保存。

免疫组化检测大脑海马中 PI-3K/Akt 蛋白活性表达; Western blotting 测定大脑海马中 GSK-3 β 活性, Tau, p-Tau 及胰岛素受体水平。

2.5 统计方法 应用 SPSS 17.0 统计软件分析。采用方差分析并进行组间两两比较, $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

3 结果

3.1 动物行为学影响 给药后, 复合给药组和正常组第 5 天潜伏期与第 1 天相比明显缩短, 且明显小于阳性组和模型组, 其找到平台象限的概率明显大于阳性组和模型组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明在改善胰岛素抵抗的基础上, 人参皂苷 Rb₁ 可有效改善 2 型糖尿病小鼠的学习和记忆功能。见表 1。

表 1 给药后各组小鼠水迷宫动物行为学测试结果 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 1 天潜伏期/s	第 5 天潜伏期/s	平台象限概率
正常	-	65 ± 29 ²⁾	58 ± 25 ^{1,2)}	1.711 ^{2,3)}
模型	-	86 ± 7	76 ± 21	0.38
罗格列酮	0.003	86 ± 9	68 ± 33 ¹⁾	0.75
罗格列酮 + 人参皂苷 Rb ₁	0.06 + 0.003	66 ± 17 ²⁾	44 ± 35 ^{1,2,3)}	1.02 ^{2,3)}
	0.03 + 0.003	70 ± 15 ²⁾	54 ± 30 ^{1,2,3)}	1.19 ^{2,3)}
	0.015 + 0.003	74 ± 13 ²⁾	58 ± 21 ^{1,2,3)}	1.33 ^{2,3)}

注: 与第 1 天比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$; 与罗格列酮组相比³⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 体重和血糖 给药前 Kkay 小鼠体重明显大于正常对照组 C57BL 小鼠体重 ($P < 0.05$), 正常对照组小鼠血糖明显低于模型组 Kkay 小鼠血糖 ($P < 0.05$); 给药后, 正常对照组血糖水平变化不大, 模型组血糖水平明显升高并高于其他各组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 2)。

3.3 对 Tau, P-tau, GSK-3 β 及 INSR 的影响 Western blotting 测定各组小鼠大脑海马中 Tau 蛋白总量及胰岛素受体水平差异不大, 无统计学意义; 在 Tau/Ser396 位点上, 复合给药组磷酸化水平与正常对照组差异不大, 且明显低于模型组和阳性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 模型组及阳性组 GSK-3 β 活性明显低于正常对照组及复合给药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 给药前后各组小鼠体重及血糖水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g	血糖/mmol·L ⁻¹
药前正常	-	25.6 ± 1.3	7.55 ± 0.67
药前 Kkay	-	37.9 ± 5.0 ²⁾	20.81 ± 3.37 ²⁾
药后正常	-	28.0 ± 1.3	8.03 ± 1.17 ³⁾
药后模型	-	39.2 ± 2.2 ³⁾	24.32 ± 3.89 ³⁾
药后罗格列酮	0.003	39.1 ± 1.8 ³⁾	14.87 ± 3.26 ^{1,3,4)}
药后罗格列酮 + 人参皂苷 Rb ₁	0.06 + 0.003	39.3 ± 2.5 ³⁾	15.98 ± 4.95 ^{1,3,4)}
	0.03 + 0.003	38.9 ± 1.8 ³⁾	13.33 ± 4.08 ^{1,3,4)}
	0.015 + 0.003	39.3 ± 1.4 ³⁾	14.92 ± 3.31 ^{1,3,4)}

注: 给药后与给药前比较¹⁾ $P < 0.05$; 给药前与正常组比较²⁾ $P < 0.05$; 给药后与正常组比较³⁾ $P < 0.05$; 给药后与模型组比较⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 人参皂苷 Rb₁ 对 Tau, P-tau, GSK-3 β 及 INSR 的影响

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Tau	P-Tau	GSK-3 β	INS R
正常	-	0.395	0.116 ¹⁾	1.001 ¹⁾	0.699
模型	-	0.289	0.672	0.248	0.664
罗格列酮	0.003	0.254	0.496	0.352	0.643
罗格列酮 + 人参皂苷 Rb ₁	0.06 + 0.003	0.344	0.127 ¹⁾	0.854 ¹⁾	0.661
	0.03 + 0.003	0.372	0.147 ¹⁾	0.772 ¹⁾	0.684
	0.015 + 0.003	0.298	0.273 ¹⁾	0.603 ¹⁾	0.653

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.4 大脑海马组织中 PI-3K/Akt 阳性细胞记数及免疫组化评分 免疫组化测定结果(表 4) 正常组和复合给药组小鼠大脑海马组织中 PI-3K/Akt 阳性细胞染色强度及阳性细胞分级均明显高于模型组和阳性组($P < 0.01$)。说明在改善胰岛素抵抗的基础上,人参皂苷 Rb₁ 可有效改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗水平和其脑内胰岛素信号传导通路。

表 4 阳性细胞记数及免疫组化评分(5 个视野)($n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	A/%	B	IHS
正常	-	33 ²⁾	3	99 ²⁾
模型	-	15	1	15
罗格列酮	0.003	21	2	42 ¹⁾
罗格列酮 + 人参皂苷 Rb ₁	0.06 + 0.003	31 ²⁾	3	93 ²⁾
	0.03 + 0.003	29 ²⁾	3	87 ²⁾
	0.015 + 0.003	26 ²⁾	3	78 ²⁾

注:评分标准:A 为阳性细胞数分级 0~1% = 0, 1%~10% = 1, 10%~50% = 2, 50%~80% = 3, 80%~100% = 4; B 为阳性细胞显色强度分级 0(阴性), 1(弱阳性), 2(阳性), 3(强阳性); IHS = A × B; 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

本实验中, Kkay 小鼠的体重、血糖较 C57 小鼠均显著升高, 但胰岛素受体水平差异不大, 说明其为胰岛素抵抗, 即 2 型糖尿病模型, 且喂养至第 16 周龄时学习、记忆能力开始明显减退并逐渐加深, 说明 Kkay 小鼠已成为稳定、成熟的胰岛素抵抗型糖尿病记忆障碍模型^[7]; 与正常组相比, 模型组小鼠 PI-3K 活性明显降低、GSK-3 β 和 p-tau 水平明显增高, 说明其大脑海马细胞中存在胰岛素信号传导通路障碍, 这可能是引发 2 型糖尿病小鼠记忆障碍的重要原因。给药后, 随着阳性组血糖和血浆胰岛素水平的不断下降, 小鼠记忆能力略有所提高, 说明单纯缓解胰岛素抵抗可相对改善 2 型糖尿病性记忆障碍, 但效果并不显著; 复合给药组小鼠给予罗格列酮和人参皂苷 Rb₁ 联合给药干预后, 血糖和血浆胰岛素水平较模型组和阳性组明显下降, 小鼠记忆能力明显提高; 其脑内 PI-3K 活性较模型组和阳性组明显升高、GSK-3 β 和 p-tau 水平明显降低。这说明在改善胰岛素抵抗的基础上, 人参皂苷 Rb₁ 可有效改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗水平和其脑内胰岛素信号传导通路, 进而增强小鼠的学习、记忆功能, 效果显著^[8]。

脑内胰岛素水平异常是促使记忆障碍发生的重要原因之一^[9]。当胰岛素信号通路功能低下时, 会

导致磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3K) 的下降, 从而致使 Tau 蛋白磷酸化的主要糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 活性增高, 而磷酸化的 Tau 蛋白将引起抗体的攻击, 这是造成痴呆病理变化的主要因素^[10]。目前, 国内临床上广泛应用补肾醒脑法治疗老年痴呆, 四川著名糖尿病专家张发荣教授根据 50 余年的临床经验, 创新性提出了以脑为中心的“脑-胰(脾)-肾轴”的消渴呆病病机学说, 并最终形成了醒脑益智合剂, 取得良好疗效^[11]。人参皂苷 Rb₁ 是人参的有效成分之一, 也是组成醒脑益智合剂的君药之一。其对大脑中枢神经系统有效的保护作用已成为近年来国内外研究的热点。在阿尔茨海默氏病 Tau 蛋白磷酸化大鼠脑片中, 人参皂苷 Rb₁ 能增加 PP2A 的表达, 从而抑制 Tau 蛋白磷酸化。而另一些研究表明, 在细胞模型中, 人参皂苷能抑制 GSK-3 β , JNK/p38MAPK, p25/CDK5 三条信号通路的活化, 明显减轻凝聚态 A β ₍₂₅₋₃₅₎ 诱导的皮层和或海马神经元 Tau 蛋白的过度磷酸化, 维持神经元微管结构的稳定性^[12]。同时, 人参皂苷能够通过影响中枢酶类和神经递质、保护神经细胞^[13] 来有效改善糖尿病性记忆功能障碍, 增强学习、记忆能力。

综上所述, 人参皂苷 Rb₁ 对中枢神经系统的生物学作用非常广泛, 其很多方面均有利于“强身益智”、防治衰老和改善老年性学习记忆功能障碍, 已成为治疗糖尿病性记忆功能障碍的潜在药物。本文初步阐述了在降低胰岛素抵抗的基础上, 人参皂苷 Rb₁ 能够通过改善胰岛素传导通路有效防治 2 型糖尿病性记忆障碍, 其具体作用机制尚待进一步探讨。

[参考文献]

[1] Aye Aye Myint, Kyaw Soe Win, Zaw Aung. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Risk factors and effectiveness of antidiabetic agents in treatment of Alzheimer's disease [J]. Science J Clin Med, 2013, 2 (3): 114.

[2] 樊兴娟, 柯开富, 姜正林, 等. 人参皂甙单体对大鼠局灶性脑缺血再灌注的神经保护研究 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(29): 2071.

[3] 宋志斌, 朱成琳, 师方园, 等. 人参皂苷 Re 体外抗氧化能力及其对血清剥夺神经细胞作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 225.

[4] Limin Chen, Zhiying Lin, Yuanguai Zhu, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates β -amyloid generation via suppressing PPAR γ -regulated BACE1 activity in N2a-APP695 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 675 (1-3): 15.

EAE 小鼠中枢神经系统中 CD11b mRNA 的变化 及益肾达络饮对其的影响

吴彦青¹, 高颖^{2*}, 朱陵群², 娄丽霞², 张冬梅²

(1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150;

2. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠不同发病时期脑和脊髓组织中 CD11b mRNA 的表达变化, 明确益肾达络饮的干预机制。方法: 采用 MOG₃₅₋₅₅ 抗原免疫 C57BL/6 小鼠诱导 EAE 模型, 随机选取分为正常组、佐剂组、模型组、醋酸泼尼松 3.9 mg·kg⁻¹ 组、益肾达络饮 20 g·kg⁻¹ 组, 在造模后第 7 天开始灌胃给药, 直到相应时间点进行取材。采用实时荧光定量 PCR 测定免疫后 7 d(发病前期)、14 d(发病初期)、24 d(发病急性期)、40 d(慢性持续期) 4 个不同时间点 EAE 小鼠脑和脊髓组织中 CD11b mRNA 表达的变化。结果: 与正常组比较, 在免疫后 14、24、40d, 模型组 EAE 小鼠大脑中 CD11b mRNA 表达分别升高至 2.39 ± 1.09, 3.20 ± 1.14, 1.58 ± 0.36 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 在免疫后 40 d 激素组和益肾达络饮组 EAE 小鼠大脑中 CD11b mRNA 的表达水平明显降低 ($P < 0.05$); 与正常组比较, 激素组、益肾达络饮组在免疫后 40 d CD11b mRNA 在 EAE 小鼠大脑中表达水平无显著改变; 在免疫后 14 d 激素组 EAE 小鼠脊髓中 CD11b mRNA 的表达水平明显降低。结论: 单核细胞是实验性自身免疫性脑脊髓炎的潜在调节细胞; 中药复方益肾达络饮干预 EAE 的作用机制与中枢神经系统单核细胞黏附分子 CD11b 的调节密切相关。

[关键词] 多发性硬化; 实验性自身免疫性脑脊髓炎; CD11b mRNA; 益肾达络饮

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0141-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014080141

[收稿日期] 20130404(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072770)

[第一作者] 吴彦青, 医学博士, 讲师, 从事中医药防治脑病的基础与临床研究工作, Tel: 022-59596173, E-mail: wyqbs120@163.com

[通讯作者] * 高颖, 医学博士, 教授, 从事中医药防治脑病的基础与临床研究工作, Tel: 010-84013148, E-mail: gaoying973@126.com

- [5] Wu Jiaying, Pan Zongfu, Wang Zhiqiang, et al. Ginsenoside Rg₁ protection against β -amyloid peptide-induced neuronal apoptosis via estrogen receptor α and glucocorticoid receptor-dependent anti-protein nitration pathway[J]. Neuropharmacology, 2012, 63(3):349.
- [6] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb₁ 的药理作用进展研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15):1233.
- [7] 王宪玲, 贾建平. 自发性 2 型糖尿病小鼠发病早期认知功能的研究[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1):75.
- [8] 陈新梅. 人参皂苷 Rg₁ 鼻腔喷雾剂的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10):219.
- [9] 曲梅花, 房春燕, 张秀荣, 等. 2 型糖尿病与轻度认知障碍[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8):791.
- [10] 张英强. 张发荣教授治疗糖尿病脑病经验[J]. 四川中医, 2000, 18(11):1.
- [11] Terwel D, Muyliaert D, Dewachter I, et al. Amyloid activates GSK-3 β to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice[J]. Am J Pathol, 2008, 172(3):786.
- [12] 宋志赞, 朱成琳, 师方园, 等. 人参皂苷 Re 体外抗氧化能力及其对血清剥夺神经细胞作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7):225.
- [13] Xiu-Yun Songa, Jin-Feng Hub, Shi-Feng Chua, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 β /tau signaling pathway and the A β formation prevention in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 710(15):29.

[责任编辑 聂淑琴]