

# 复智胶囊对血管性痴呆模型大鼠 学习记忆能力改善的作用机制

张杰<sup>1,2</sup>, 马云枝<sup>2\*</sup>, 沈晓明<sup>2</sup>, 杨泽锋<sup>3</sup>, 朱筱彬<sup>3</sup>, 刘政伟<sup>3</sup>

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000;  
3. 河南中医学院, 郑州 450008)

**[摘要]** 目的:观察复智胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力,胆碱乙酰转移酶(CHAT)活性、突触素(synaptophysin, P<sub>38</sub>)表达及海马突触显微结构的影响,探讨复智胶囊改善学习记忆能力的作用机制。方法:SPF级雄性SD大鼠采用双侧颈总动脉永久结扎法(2-VO)制备血管性痴呆大鼠模型。选取造模成功的大鼠,随机分为模型组、多奈哌齐组、复智胶囊高剂量组、复智胶囊低剂量组,并设假手术对照组。连续灌胃4周后采用Morris水迷宫进行行为学检测,同时采用免疫组化方法检测海马CHAT和P<sub>38</sub>的表达,采用Golgi染色法检测大鼠海马神经元突触显微结构形态及树突棘数量的变化。结果:与假手术组相比,造模后各组大鼠学习记忆能力均有下降,逃避潜伏期和游泳路程明显延长,撤除平台后跨越原平台次数明显减少,海马CHAT活性和P<sub>38</sub>表达明显下降,海马神经元细胞树突棘数量减少( $P < 0.05$ );而与模型组相比,复智胶囊高、低剂量组和多奈哌齐组大鼠学习记忆能力均有改善,逃避潜伏期和游泳路程均有缩短,跨越原平台次数明显增多,CHAT活性和P<sub>38</sub>表达明显增高,树突棘数量均有增多( $P < 0.05$ )。结论:复智胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力有一定的改善作用,可能是通过提高胆碱能系统活性,增加突触素蛋白表达,促进海马突触显微结构重建来实现的。

**[关键词]** 血管性痴呆;复智胶囊;学习记忆能力;胆碱能系统;突触素;突触显微结构;树突棘

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)02-0128-05

**[doi]** 10.11653/syfy2014020128

**[收稿日期]** 20130801(016);河南省中医药科研专项课题(2013ZY01011)

**[基金项目]** 河南省科技创新人才基金项目(094200510012);河南省中医药科研专项课题(2013ZY01011)

**[通讯作者]** \*马云枝,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治脑病的研究, Tel:0371-66221817, E-mail: mayunzhi6688@sohu.com

- [2] Taro Noumra, Toshio Fukai, Yoshio Hano. Chemistry and biological activities of isoprenylated flavonoids from medicinal plants (moraceous plants and Glycyrrhiza species)[J]. Stud Nat Prod Chem, 2003, 28(9):199.
- [3] Xie Y C, Dong X W, Wu X M. et al. Inhibitory effects of flavonoids extracted from licorice on lipopolysaccharide induces acute pulmonary inflammation in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(2):194.
- [4] 阳毅, 莫伟彬, 李启畅. 甘草黄酮对运动大鼠肝组织自由基代谢及P53 mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19):228.
- [5] Thomas D P, Marshall K I. Effects of repeated exhaustive exercise on myocardial subcellular membrane structures[J]. Int J Sports Med, 1988, 9(4):257.
- [6] 章罗庚. 有氧运动对大鼠血糖、血脂和血液凝固功能的影响[J]. 北京体育大学学报, 2009, 32(7):66.
- [7] 田春兰. 黄芪复方口服液对运动状态下机体血糖调节及其代谢的影响[J]. 北京体育大学学报, 2009, 32(9):56.
- [8] 徐玉娥. 葛根总黄酮对耐力运动后大鼠糖原恢复的影响[J]. 宝鸡文理学院学报:自然科学版, 2003, 23(1):43.
- [9] 方升, 杨琨, 吴元庆, 等. 葛根总黄酮及大强度耐力训练对大鼠体内糖和脂肪代谢的影响[J]. 西安文理学院学报:自然科学版, 2006, 9(2):14.
- [10] 张明军. 运动干预后肥胖青年女性RBP4与GLUT4 mRNA表达的相关性研究[J]. 福建体育科技, 2009, 28(5):31.
- [11] 封飞虎, 李春艳, 韩立伟. 运动与饮食干预对肥胖大鼠脂肪组织视黄醇结合蛋白4基因表达及蛋白水平的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013(7):611.
- [12] 章婷. 肥胖小鼠RBP4水平与胰岛素抵抗的关系及运动干预的影响[D]. 长沙:中南大学, 2007.

[责任编辑 聂淑琴]

## Mechanism of Fuzhi Capsule on Improving Learning and Memory Ability of Rats with Vascular Dementia

ZHANG Jie<sup>1,2</sup>, MA Yun-zhi<sup>2\*</sup>, SHEN Xiao-ming<sup>2</sup>, YANG Ze-feng<sup>3</sup>, ZHU Xiao-bin<sup>3</sup>, LIU Zheng-wei<sup>3</sup>

(1. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Zhengzhou 450000, China; 3. Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, China)

**[ Abstract ] Objective:** To observe the effect of Fuzhi capsule on learning and memory ability of rats with vascular dementia, the activity of choline acetyltransferase (CHAT), the expression of synaptophysin ( $P_{38}$ ) and hippocampal synaptic microstructure, and to explore the mechanism of Fuzhi capsule on improving the ability of learning and memory. **Method:** The SPF male SD rats were divided into model group, Donepezil group, Fuzhi capsule high and low dosage groups, and sham operation control group randomly. The vascular dementia model was established by permanent bilateral common carotid artery ligation (2-VO). Drugs were administered to rats by gastric perfusion once a day for 4 weeks. Then all the rats were detected the behavior by Morris water maze, the expression of CHAT and  $P_{38}$  in hippocampus by immunohistochemistry, the synapse microstructure of hippocampal neurons and the number of dendritic spines by Golgi staining. **Result:** Compared with the sham operation group, the learning and memory ability of rats in model group were decreased, the escape latency and swimming distance were significantly prolonged, the number of across the platform after remove platform was decreased, the activity of CHAT and the expression of  $P_{38}$  in hippocampus were decreased, the number of dendritic spines in the hippocampus neurons was reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the learning and memory ability of rats in Fuzhi capsule high and low dosage group and donepezil group were improved, the escape latency and swimming distance were shortened, the number of across the platform after remove platform was increased obviously, the activity of CHAT and the expression of  $P_{38}$  in hippocampus was increased, the number of dendritic spines was increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Fuzhi capsule can improve the learning and memory ability of rats with vascular dementia by increasing the activity of CHAT and the expression of  $P_{38}$  in hippocampus, and promote hippocampal synaptic microstructure reconstruction.

**[ Key words ]** vascular dementia; the ability of learning and memory; cholinergic system; synaptophysin; synapse microstructure; dendritic spines

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是在反复发作的脑血管病变基础上形成的以认知损害为特征的综合征。流行病学调查显示,在欧美国家发病率约为 22%,而在我国则高达 42%,且随着社会老龄化的到来有逐渐增高的趋势<sup>[1-2]</sup>。严重影响患者的生活质量,并给家庭和社会造成巨大的经济负担。由于其发病机制十分复杂,目前治疗上尚无有效疗法。因此积极探讨 VD 的发病机制,寻求有效治疗方法,是当今医学领域研究的重要课题。近年来,诸多医家对 VD 的发病机制进行了大量的研究,越来越多的证据表明神经胆碱能系统及突触结构异常与认知活动密切相关,胆碱能神经递质在神经元突

触间的释放、传递和加工处理是学习记忆的神经生理机制<sup>[3-4]</sup>。本研究通过双侧颈总动脉永久结扎法 (2-VO) 制备血管性痴呆大鼠模型,观察复智胶囊对 VD 模型大鼠学习记忆能力,胆碱乙酰转移酶 (CHAT) 活性和突触素 ( $P_{38}$ ) 表达及海马突触显微结构的影响,探讨复智胶囊改善学习记忆的作用机制,以为中医药治疗 VD 提供理论依据。

### 1 材料

**1.1 动物** 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 (220 ± 20) g,由河南省实验动物中心提供,动物合格证号 1000079。

**1.2 药物** 复智胶囊主要由制何首乌、熟地黄、山

黄肉、黄芪、葛根、川芎、桃仁、石菖蒲、远志组成,每粒0.5 g(由河南中医学院第一附属医院药剂科提供,批号040812)。盐酸多奈哌齐片(由苏州卫材制药有限公司生产,批号120607A)。

**1.3 试剂与仪器** CHAT和P<sub>38</sub>抗体试剂盒(博士德生物工程有限公司),Morris水迷宫(中国医学科学院药物所),动物运动轨迹记录分析系统(普升科技有限公司),Rcicirt-Jung u1tRA cut E型切片机(日本日立公司),HPLAS-2000计算机图像分析系统(武汉千屏公司)。

## 2 方法

**2.1 动物造模与分组** 参照赵宪林等<sup>[5]</sup>的方法复制VD模型:适应性喂养7 d后,采用2-VO方法开始造模。首先采用Morris水迷宫法对动物进行筛选,剔除灵活性差及有视力障碍的大鼠。将大鼠腹腔注射3.5%水合氯醛(8 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉,仰卧固定,颈前部去毛消毒后沿颈正中切开,钝性分离出双侧颈总动脉,分别结扎颈总动脉远心端和近心端,以确保阻断血流,缝合皮肤,切口用红霉素软膏适量局部涂敷,术后每日腹腔注射青霉素钠12万U/只,连续注射3 d。假手术组动物除不结扎颈总动脉外,余过程与模型组相同。

模型评定:术后将大鼠在Morris水迷宫中连续定位航行训练5 d,每次取I, II, III, IV 4个象限中选取一个入水点面向池壁放入水中,若大鼠在120 s内找到平台,使其停留15 s;若120 s内未找到平台,则将其诱导到平台上并停留15 s,方结束一次训练。如此训练5 d分别记录每只动物找到平台所需时间,即逃避潜伏期,需要的时间越短,说明大鼠学习记忆能力越好。取第5天假手术组大鼠平均逃避潜伏期的均值为参考值,同时计算模型组大鼠第5天的平均逃避潜伏期与参考值之差与该鼠的平均逃避潜伏期的比值。若该比值>20%定为认知功能障碍大鼠,即为造模成功的大鼠。

**2.2 分组及干预方法** 选取造模成功的大鼠,随机分为模型组,多奈哌齐组,复智胶囊高、低剂量组,并设假手术对照组,每组10只。根据成人(60 kg)每日服用复智胶囊剂量(6 g),按等效剂量系数计算公式计算出的临床等效剂量,作为复智胶囊高剂量组(6.30 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃),复智胶囊低剂量组(3.15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃)。多奈哌齐组(0.52 × 10<sup>-3</sup> g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃),模型组和假手术组给予5 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>生理盐水灌胃。连续给药4周,每天称重,按体重调整给药量。

## 2.3 检测方法

**2.3.1 行为学检测** 采用Morris水迷宫法:第4周灌药结束后开始进行检测,检测程序包括:①定位航行试验,历时5 d,每天上、下午各2次。将受试大鼠依次从I, II, III, IV 4个象限中的选取一个入水点顺序面向池壁放入水中,记录120 s内大鼠寻找平台的时间(逃避潜伏期)。如果大鼠在120 s内找到平台,记录其实际逃避潜伏期;如果在120 s内仍未找到平台,由实验者将其引上平台并停留15 s,逃避潜伏期记录为120 s。取第5天的平均值为大鼠获取经验(学习)的能力。②空间搜索试验:定位航行试验结束后撤除平台,计算大鼠120 s内跨原平台相应位置的次数及游泳的轨迹,评价大鼠保存经验(记忆)能力。

**2.3.2 海马CHAT活性和P<sub>38</sub>的表达检测** 在行为学检测结束后,用3.5%的水合氯醛腹腔麻醉后,打开胸腹腔,暴露心脏,剪开右心耳放血,将穿刺针头经左心室刺入主动脉,先用生理盐水灌注至四肢、眼、耳等变白后,然后再用4%多聚甲醛液灌注,待大鼠头颈部变僵直即可,开颅后取出脑组织。各组取5只大鼠脑组织置于真空组织脱水仪中梯度乙醇脱水以及二甲苯透明,石蜡包埋。经海马冠状连续切片,切片厚度5 μm。CHAT活性和P<sub>38</sub>表达免疫组化实验按照试剂盒说明书进行操作。以海马胞浆内反应物质呈棕黄色颗粒为免疫组化染色阳性细胞。在光学显微镜下观察,每张切片随机选取4个视野计算阳性细胞数,取其平均值并计算该值的均值作为各组的代表值。

**2.3.3 采用Golgi染色法检测树突棘密度** 灌注固定后各组取5只脑组织,放置于3.5%重铬酸钾(K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)中媒染3 d(注意避光),每天更换K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>溶液。媒染后把K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>倒出,加入1%硝酸银(AgNO<sub>3</sub>)溶液浸泡镀银,在37℃避光放置使浸银充分浸染3 d,每天更换新溶液。然后用振动切片机经海马冠状位连续切片,切片厚约30 μm。切片经2%重铬酸钾溶液、蒸馏水漂洗,依次脱水、透明、用二甲苯透明中性树胶封片,在电镜下观察。选择背景清晰的切片以供检测,每只大鼠的切片中选择5张,每张切片选取4个细胞做统计,从胞体发出的树突第1次分支开始计算,每个细胞计算3支分支,以每10 μm树突棘个数反映其密度。

**2.4 统计学处理** 实验数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,方差齐的用LSD检验,方

差不齐的用 Dunnett's T 检验。两组间比较方差齐者采用配对 *t* 检验,方差不齐用校正 *t* 检验。取  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 各组大鼠学习记忆能力比较** 结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长,撤除平台后跨越原平台次数明显减少,游泳路程明显延长,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,多奈哌齐组和复智胶囊高、低剂量组逃避潜伏期均缩短,跨越原平台次数明显多于其他 3 个象限,游泳路程均缩短,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 复智胶囊对 VD 模型大鼠逃避潜伏期、跨越平台次数和游泳路程的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	逃避潜伏期/ s	跨原平台/ 次	游泳路程/ cm
假手术	-	13.7 ± 3.59	9.7 ± 1.33	102.2 ± 6.10
模型	-	56.9 ± 6.38 <sup>1)</sup>	3.8 ± 0.78 <sup>1)</sup>	166.2 ± 6.26 <sup>1)</sup>
多奈哌齐	0.52 × 10 <sup>-3</sup>	33.1 ± 1.19 <sup>2)</sup>	8.2 ± 0.79 <sup>2)</sup>	129.1 ± 6.02 <sup>2)</sup>
复智胶囊	6.30	32.2 ± 2.61 <sup>2)</sup>	8.1 ± 1.10 <sup>2)</sup>	130.5 ± 5.38 <sup>2)</sup>
	3.15	45.8 ± 7.28 <sup>2)</sup>	6.1 ± 0.87 <sup>2)</sup>	148.3 ± 7.76 <sup>2)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2~3 同)。

**3.2 各组大鼠海马 CHAT 活性和 P<sub>38</sub> 的表达的比较** 结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠海马 CHAT 和 P<sub>38</sub> 免疫阳性细胞明显减少,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,多奈哌齐组和复智胶囊高、低剂量组海马 CHAT 和 P<sub>38</sub> 免疫阳性细胞明显减少,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 复智胶囊对 VD 模型大鼠海马 CHAT 和 P<sub>38</sub> 免疫阳性细胞的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , 视野数 4 × 5) 个

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	CHAT	P <sub>38</sub>
假手术	-	42.8 ± 2.28	42.0 ± 3.01
模型	-	20.6 ± 3.05 <sup>1)</sup>	19.4 ± 3.36 <sup>1)</sup>
多奈哌齐	0.52 × 10 <sup>-3</sup>	33.6 ± 3.71 <sup>2)</sup>	32.8 ± 2.04 <sup>2)</sup>
复智胶囊	6.30	31.2 ± 3.19 <sup>2)</sup>	31.2 ± 3.19 <sup>2)</sup>
	3.15	25.8 ± 2.16 <sup>2)</sup>	24.8 ± 2.04 <sup>2)</sup>

### 3.3 各组大鼠海马神经元突触显微结构的比较

**3.3.1 各组大鼠海马神经元树突棘形态比较** 在电镜下观察发现,假手术组神经元浸染充分,神经元树突形态正常,分支较多,突起发育良好,树突干上密布着树突棘。模型组海马神经元形态异常,树突大量缺失,分支较少,树突棘退化、消失。与模型组

相比,多奈哌齐组和复智胶囊高、低剂量组树突分支与树突棘增多。

**3.3.2 各组大鼠海马神经元树突棘密度的比较** 与假手术组相比,模型组树突棘密度明显降低 ( $P < 0.05$ );与模型组相比,多奈哌齐组和复智胶囊高、低剂量组树突棘密度明显增高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 复智胶囊对 VD 模型大鼠海马神经元 10 μm 树突棘密度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	树突棘密度/ 个
假手术	-	19.0 ± 1.58
模型	-	8.6 ± 1.14 <sup>1)</sup>
多奈哌齐	0.52 × 10 <sup>-3</sup>	16.2 ± 2.58 <sup>2)</sup>
复智胶囊	6.30	15.4 ± 1.51 <sup>2)</sup>
	3.15	12.0 ± 2.23 <sup>2)</sup>

## 4 讨论

血管性痴呆认知功能受损的形态学基础是中枢胆碱能神经元的损伤。Deutsch 等<sup>[6]</sup>发现,胆碱能系统与记忆的形成和贮存密切相关,并由此提出了“记忆胆碱能突触假说”。ChAT 常作为研究胆碱能神经元的标志或估计 Ach 含量(释放量)的间接指标<sup>[7]</sup>。正常大鼠海马区和齿状回均有大量 ChAT 免疫反应阳性神经元和纤维分布,而 VD 模型大鼠阳性神经元和纤维数量明显减少,且与大鼠的学习记忆障碍程度成正相关<sup>[8]</sup>。Nagaya 等发现<sup>[9]</sup>,增加海马 ChAT 的活性能显著改善实验大鼠的空间学习能力。研究认为,认知功能的损害还与突触损伤密切相关<sup>[10]</sup>,主要表现为神经元树突分支减少,树突棘脱落缺失。树突棘密度依据刺激方式的不同做出相应改变,使突触的结构和功能发生变化,这是学习记忆的神经生物学基础<sup>[11]</sup>。Wang 等<sup>[12]</sup>发现,VD 模型大鼠海马 CA1 区神经元树突分支减少树突棘大量脱落,大鼠学习记忆能力严重受损。而 P<sub>38</sub> 位于突触前囊泡,参与神经递质的释放过程和突触发生<sup>[13]</sup>,是突触重建的重要标志<sup>[14]</sup>。研究发现,ChAT 与 P<sub>38</sub> 的代谢密切相关,胆碱能纤维的增加可为突触发生提供物质基础<sup>[15]</sup>。本实验研究结果发现,复智胶囊组 ChAT 活性和 P<sub>38</sub> 表达均较模型组明显增加,且随着 ChAT 活性的增加,突触素蛋白含量也相应增加,树突分支明显增多,树突棘密度增高,大鼠学习记忆能力得到显著改善,这与既往的研究相符<sup>[15]</sup>。

血管性痴呆属祖国医学中风后痴呆范畴,病位在脑,基本病机为肾虚髓亏<sup>[16]</sup>。人至老年,肾精渐

衰,脑髓失养是VD的发病基础。中风后脑络瘀阻,气血精津难以上输,导致脑窍失充,痰、瘀、浊毒停滞脑髓,使清窍不清,元神失养,灵机记性皆失,从而出现神思迟钝,遇事善忘等症<sup>[17]</sup>。复智胶囊是马云枝教授在长期的临床经验基础上总结出的有效验方。方中制首乌味苦甘微温,养血益精填髓为君药。熟地味厚气薄,为滋阴益精填髓之圣药,山萸肉味酸涩可平补阴阳,两者共为臣药。川芎为血中之气药,善行气活血;桃仁为治血瘀之专药,葛根具活血通络之功,又具生津化血之效,三者相合佐黄芪大补脾胃之气以达行气活血、化瘀通窍之功。菖蒲辛散善宣气除痰;远志苦降善祛痰开窍,二药合用可交通上下,祛痰醒神。全方以益肾填髓为主,化瘀祛痰开窍为辅,使肾精得补,浊邪得祛。前期的研究发现,复智胶囊能降低实验大鼠海马AchE、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量,提高胆碱能体系活性,减轻缺血后炎症损害,提高实验大鼠学习记忆能力<sup>[18]</sup>。本实验在前期研究的基础上,通过进一步研究发现,复智胶囊改善VD大鼠学习记忆能力的作用机制,是通过提高胆碱能神经活性,上调P<sub>38</sub>表达,为突触重塑提供物质基础,维持神经递质传递和释放的通路来实现的。

### [参考文献]

[1] Abdel D, Anthony G, Charles W, et al. Prevalence of poststroke cognitive impairment south london stroke register 1995-2010[J]. Stroke, 2013, 44: 138.

[2] Sundar U, Adwani S. Post-stroke cognitive impairment at 3 months [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2010, 13 (1): 42.

[3] Sarter M, Parikh V, Howe W M. nAChR agonist-induced cognition enhancement; integration of cognitive and neuronal mechanisms [J]. Biophar, 2009, 78 (7): 658.

[4] 王琦. 血管性痴呆与中枢胆碱能系统[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(24): 3833.

[5] 赵宪林, 方秀斌, 李东培. 大鼠血管性痴呆模型制作[J]. 中国医科大学学报, 2002, 31(3): 166.

[6] Deutsch J A. The cholinergic synapse and the site of

memory[J]. Science, 1971, 174(11): 788.

[7] Oda Y. Choline acetyltransferase; the structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system[J]. Pathol Int, 1999, 49(11): 921.

[8] Hu T, Fu Q, Liu X, et al. Increased acetylcholinesterase and capase-3 expression in the brain and peripheral immune system of focal cerebral ischemic rats[J]. J Neuroimmuno, 2009, 211(1): 84.

[9] Nagaya M, Endo H, Kachi T, et al. Recreational rehabilitation improved cognitive function in vascular dementia[J]. J Amer Geri Soci, 2005, 53(5): 911.

[10] Romn G C. Cholinergic dysfunction in vascular dementia [J]. Curr Psychiatry Rep, 2005, 7 (1): 18.

[11] 陈燕. 神经元的突触可塑性与学习和记忆[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(6): 610.

[12] Wang J Y, Xia Q, Chu K T, et al. Severe global cerebral ischemia induced programmed necrosis of hippocampal CA1 neurons in rat is prevented by 3-methyladenine: a widely used inhibitor of autophagy [J]. Neur Exp Neurol, 2011, 70: 314.

[13] Sze C I, Bi H, Kleinschmidt-DeMasters B K, et al. Selective regional loss of exocytotic presynaptic vesicle proteins in Alzheimer's disease brains [J]. J Neurosci, 2000, 175(2): 81.

[14] Valtorta F, Pennuto M, Bonanomi D, et al. Synaptophysin: leading actor or walk-on role in synaptic vesicle exocytosis [J]. Bioessays, 2004, 26(4): 445.

[15] Garofalo L, Silva A R, Cullerello A C. Nerve growth factor induced synaptogenesis and hypertrophy of cortical cholinergic terminals [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(7): 2639.

[16] 沈颖婕, 李昌煜. 血管性痴呆中药治疗的实验研究新进展, 2005, 30(10): 725.

[17] 徐世军, 赵宜军, 张文生, 王永炎. 从中医脑络功能演变谈轻度认知障碍的病机 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (19): 1627.

[18] 王保奇, 程传浩, 马云枝. 复智胶囊对血管性痴呆大鼠炎症因子、胆碱能系统的时效性影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 176.

[责任编辑 聂淑琴]