

覆盆子有效部位改善肾阳虚型痴呆大鼠 学习记忆作用机制研究

黄丽萍,熊玉洁,赵梦岚,龚嘉华,谢一辉*
(江西中医药大学,南昌 330004)

[摘要] 目的:考察覆盆子有效部位对 *D*-半乳糖联合氢化可的松造成肾阳虚型痴呆大鼠的影响,初步阐明覆盆子有效部位改善肾阳虚型痴呆大鼠学习记忆的作用机制。**方法:**大鼠 ip *D*-半乳糖 125 mg·kg⁻¹,连续 6 周,后 2 周 im 氢化可的松混悬液 25 mg·kg⁻¹,造成肾阳虚痴呆模型,空白组和模型组灌胃生理盐水,其余各组每天均预防性灌胃覆盆子氯仿部位或乙酸乙酯部位高、低剂量(均按生药量计为 24,12 g·kg⁻¹),连续 4 周。进行历时 5 d 的 Morris 水迷宫实验后,取大鼠皮层进行乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)和胆碱乙酰化转移酶(choline acyltransferase, ChAT)活性检测,取海马 CA1 区进行 HE 染色和 tau 蛋白免疫组织化学检测。**结果:**与空白组相比,模型组学习记忆能力下降,皮层 AchE 活性显著升高,ChAT 活性显著降低,海马 CA1 区 Pser404-tau 阳性细胞明显增加;与模型组比较,覆盆子氯仿部位高、低剂量组、覆盆子乙酸乙酯部位高、低剂量组均能不同程度改善痴呆大鼠学习记忆能力,降低皮层 AchE 活性,升高 ChAT 活性;增加海马 CA1 区细胞总数,减少坏死细胞数,降低细胞坏死率;减少海马 CA1 区 Pser404-tau 阳性细胞数。**结论:**覆盆子有效部位可能通过降低 AchE 活性,升高 ChAT 活性,保护海马 CA1 区神经元,减少 tau 蛋白表达而起到改善肾阳虚型痴呆大鼠学习记忆。

[关键词] 覆盆子; 痴呆; 胆碱能功能; 神经元保护; tau 蛋白磷酸化

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0192-05

[doi] 10.11653/syjf2013190192

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130807.1119.001.html>

[网络出版时间] 2013-08-07 11:19

Mechanism of *Rubus chingii* Effective Position on Learning and Memory Abilities in Kidney-yang Deficiency AD Rats*

HUANG Li-ping, XIONG Yu-jie, ZHAO Meng-lan, GONG Jia-hua, XIE Yi-hui*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[收稿日期] 20130121(012)

[基金项目] 国家自然科学基金课题(30960496)

[第一作者] 黄丽萍,博士,教授,硕士生导师,从事中药药理学研究,Tel:0791-87118919,E-mail:jxnchlp@163.com

[通讯作者] *谢一辉,教授,硕士生导师,从事中药活性成分分析研究,Tel:0791-87118917,E-mail:xieyh6152003@yahoo.com.cn

- [8] 黄谦,吴涛,梁杰,等. 全骨髓培养法和密度梯度离心法分离 hBMSCs 的比较研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2009,23(11):1360.
- [9] Wang L, Li Y, Lu D, et al. Neurotrophins promote bone marrow stromal cells (MSCs) to express neural proteins *in vitro*[J]. Stroke, 2011,32(2):334.
- [10] 王莹,李文媛,李明秋,等. 黄芪皂甙 IV 联合骨髓间充质干细胞对脑缺血再灌注大鼠血管生成的影响[J]. 解剖学研究,2011,33(5):323.
- [11] Yin Y Y, Li W P, Gong H L. Protective effect of astragaloside on focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. Am J Chin Med,2010,38(3):517.
- [12] 何凤璞,汪黎明,陈文,等. 大鼠骨髓间充质干细胞体外诱导分化为血管平滑肌样细胞的实验研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2011,18(3):236.
- [13] 张琳,刘广义. 骨髓间充质干细胞移植在脑缺血损伤中的作用与生长相关蛋白-43 表达的相关性[J]. 中国康复,2011,26(3):167.
- [14] 冯念苹,曲福军,梁松岚,等. 骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠脑缺血的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2011,45(1):10.
- [15] 黄月,许予明,宋波,等. 骨髓间充质干细胞移植对缺血性脑损伤大鼠的作用及其机制研究[J]. 医药论坛杂志,2006,27(17):1.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To explore the impact of *Rubus chingii* Hu's effective parts on kidney-yang deficiency Alzheimer's disease (AD) rats caused by *D*-galactose combined with hydrocortisone, and clarify the active ingredient of raspberry in anti-kidney-yang deficiency AD. **Method:** Rats were injected intraperitoneally with *D*-galactose in dose of $125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for six weeks. All rats were intramuscularly injected with hydrocortisone $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for the last two weeks to establish the rat kidney-yang deficiency AD model. The blank group and the model group were given with saline, other groups were administrated with *R. chingii* high-dose group ($24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), *R. chingii* low-dose group ($12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), ethyl acetate high-dose group ($24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and ethyl acetate low dose-group ($12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) for 4 weeks. After Morris water maze test, acetylcholinesterase (AChE) and choline acyltransferase (ChAT) activity of the cortex was detected. The hippocampal CA1 region for HE staining was observed and tau protein content was assayed with immunohistochemical method. **Result:** The *R. chingii* high-dose group, *R. chingii* low-dose group, ethyl acetate high dose group and ethyl acetate low dose group could improve the learning and memory abilities reduce cortex AChE activity and increase ChAT activity. The total numbers of cells in the hippocampus CA1 area were increased, the necrotic cells and the cell necrosis rat were decreased. Pser404-tau positive cells of the hippocampus CA1 area were decreased. **Conclusion:** *R. chingii* effective parts can improve learning and memory abilities of kidney-yang deficiency AD rats by reducing AChE activity, increasing ChAT activity, protecting neurons of hippocampal CA1 area and decreasing tau protein expression.

[Key words] *Rubus chingii*; dementia; choline function; neuronprotection; tau protein phosphorylation

随着我国人均寿命的提高,社会老龄化比例上升,老年性痴呆老年性痴呆俨然成为世界性难题,如何防治老年性痴呆已成为一个迫切需要解决的问题^[1-2]。祖国医学认为,肾阳虚是老年痴呆发生的内在机制,补肾助阳是延缓衰老、防治老年性痴呆的重要途径^[3]。覆盆子具有益肾固精,助阳缩尿的作用,笔者前期的实验研究发现,覆盆子氯仿提取部分和乙酸乙酯提取部分具有良好的改善肾阳虚型痴呆大鼠学习记忆的作用。本文采用 *D*-半乳糖联合氢化可的松造成肾阳虚型痴呆模型,观察覆盆子氯仿提取部分和乙酸乙酯提取部分预防性给药后,对痴呆大鼠皮层乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 和胆碱乙酰化转移酶 (choline acyltransferase, ChAT) 活性、海马 CA1 区神经元形态及 tau 蛋白表达的影响,旨在初步阐明覆盆子有效部位抗肾阳虚型痴呆的作用,为进一步发现与找到覆盆子抗肾阳虚型痴呆的活性成分奠定基础。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠, SPF 级, 雄性, 80 只, 体重 (220 ± 20) g, 均由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 许可证号 SCXK(湘)2009-0004。

1.2 药品 覆盆子购于江西省樟树药材市场, 由江西中医学院中药资源学科组刘庆华老师鉴定为蔷薇科悬钩子属植物掌叶覆盆子 *Rubus chingii* Hu 的未成熟果。经鉴定该药材质量符合 2005 年版《中国药典》要求。取覆盆子药材粉末 80% 乙醇渗漉, 回收

乙醇得浸膏。浸膏用水混悬, 依次用氯仿、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 得到覆盆子全药、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇和水部分共 5 个部位。由江西中医学院药物分析室谢一辉教授制备, $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 临用前稀释至乙酸乙酯部位生药 $1.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、氯仿部位生药 $1.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。*D*-半乳糖(北京索莱宝科技有限公司, 批号 D8310); 氢化可的松注射液(河南润弘制药有限公司, 批号 110919); 吡拉西坦片(湖北华中药业有限公司提供, 批号 20101017); AChE 和 ChAT 试剂盒(南京建成生物公司提供), 兔抗 Pser404-tau, (Abgent 公司产品), 兔 SP 检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 11137A10), DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号为 911882A), 其他试剂均为市售分析纯。

1.3 仪器 722 型可见分光光度计(上海欣茂仪器有限公司), WH-2 微型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器厂有限公司), CM1805 切片仪(德国 Leica), YT-6C 生物组织摊烤片机(湖北省孝感市亚光医用电子技术公司), PH140A 型培养箱/干燥箱(上海一恒科技有限公司), 85-2 恒温磁力搅拌器(江苏中大仪器厂), Olympus 照相显微镜(日本 Olympus 公司), Morris 水迷宫实验系统(中国医学科学院北京药物研究所)。

2 方法

2.1 动物分组、给药及造模 实验动物适应 1 周

后, Morris 水迷宫实验筛选动物, 剔除 10 只后(依据逃避潜伏期), 将动物随机分成 7 组, 每组 10 只: 空白组、模型组、脑复康组、覆盆子氯仿部位高、低剂量组、覆盆子乙酸乙酯部位高、低剂量组。空白组 ip 生理盐水(5.0 mL·kg⁻¹), 其余各组均 ip D-半乳糖(125 mg·kg⁻¹), 连续 6 周, 造成亚急性衰老模型。然后空白组和模型组 ig 生理盐水(10 mL·kg⁻¹), 脑复康组(4.0 g·kg⁻¹) 预防性 ig 脑复康混悬液, 高、低剂量各组均预防性 ig 相应生药量(24, 12 g·kg⁻¹), 连续 4 周。ig 最后 2 周, 采用氢化可的松注射液给大鼠 im(25 mg·kg⁻¹) 造成肾阳虚模型, 造模完成后进行历时 5 d 的 Morris 水迷宫实验。

2.2 AchE 和 ChAT 活性 行为学测试之后, 用 0.3% 戊巴比妥钠(1 mL·kg⁻¹) 腹腔麻醉大鼠后仰卧固定, 快速开胸暴露心脏, 心脏取血后直视下将输液针刺入左心室至升主动脉, 同时剪开右心耳, 用 0.9% 温生理盐水 250 mL 灌注至肝脏完全变白, 右心室流出澄清液体后, 右脑快速取出放预冷的 4% 多聚甲醛固定, 左脑取出后, 加入预冷的生理盐水, 取皮层制成 10% 的匀浆, 4 ℃ 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液冻存待检。此上清液分成 2 份,

1 份用于 AchE 的检测, 1 份用于 ChAT 的检测。

2.3 形态学检测 心脏取血后右脑快速取出放入预冷的 4% 多聚甲醛固定 24 h, 乙醇系列脱水, 二甲苯透明, 常规石蜡包埋, 切片厚 2~4 μm, 连续切片, 每 5 张取 1 张, 分别进行 HE 染色。光镜下每张切片计数 3 个视野(400×)的细胞, 总和除以 3 作为该大鼠的细胞计数。

2.4 免疫组化染色法检测海马 CA1 区 Pser404-tau 阳性细胞的表达 所取的右脑标本常规石蜡包埋, 切片, 免疫组化染色观察海马 CA1 区 Pser404-tau 阳性细胞的表达。

2.5 统计学处理 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SPSS 11.5 数据处理软件进行单因素方差分析。P < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对肾阳虚型 AD 大鼠学习记忆能力的影响 与空白组相比, 模型组大鼠学习记忆功能明显减退; 与模型组相比, 覆盆子氯仿部位高、低剂量、覆盆子乙酸乙酯部位高、低剂量能不同程度改善痴呆大鼠学习记忆能力。见表 1~2。

表 1 覆盆子有效部位对肾阳虚型 AD 大鼠逃避潜伏期的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	逃避潜伏期				
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
空白	-	58.33 ± 4.40	57.98 ± 6.54	38.92 ± 16.05	29.44 ± 19.06	28.37 ± 20.07
模型	-	59.95 ± 0.05	53.68 ± 10.66	59.93 ± 0.02 ¹⁾	53.61 ± 11.13 ¹⁾	59.96 ± 0.03 ²⁾
脑复康	4	44.36 ± 18.48 ⁴⁾	44.34 ± 18.87	34.93 ± 24.62 ³⁾	24.29 ± 14.70 ⁴⁾	30.67 ± 13.30 ⁴⁾
覆盆子氯仿部位	24	54.84 ± 10.81	53.43 ± 14.50	48.04 ± 15.05	26.28 ± 18.35 ⁴⁾	29.53 ± 17.28 ⁴⁾
	12	55.51 ± 7.61	50.03 ± 17.70	38.45 ± 21.71 ³⁾	32.19 ± 20.29 ³⁾	32.59 ± 15.68 ⁴⁾
覆盆子乙酸乙酯部位	24	58.68 ± 4.03	39.80 ± 21.49	36.84 ± 20.18 ³⁾	25.00 ± 16.74 ⁴⁾	30.35 ± 18.60 ⁴⁾
	12	54.77 ± 12.26	50.08 ± 15.41	49.25 ± 15.23	29.81 ± 20.91 ³⁾	29.09 ± 18.10 ⁴⁾

注: 与空白组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01; 与模型组比较³⁾P < 0.05, ⁴⁾P < 0.01(表 2~5 同)。

表 2 覆盆子有效部位对肾阳虚型 AD 大鼠空间探索实验的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	目标象限时间/s	目标象限路程/mm	第一次穿越平台时间/s	穿越平台数/次
空白	-	17.20 ± 6.31	130.92 ± 54.45	35.57 ± 21.90	1.45 ± 1.81
模型	-	9.71 ± 5.84 ¹⁾	62.65 ± 51.59 ¹⁾	60.00 ± 0.00 ¹⁾	0.00 ± 0.00
脑复康	4	14.09 ± 7.15	118.99 ± 53.01	19.70 ± 15.50 ⁴⁾	1.78 ± 0.83
覆盆子氯仿部位	24	14.46 ± 8.17	121.60 ± 79.45	38.01 ± 23.00 ³⁾	2.18 ± 2.64 ³⁾
	12	18.66 ± 8.86 ³⁾	153.41 ± 85.37 ³⁾	43.97 ± 17.65	1.57 ± 1.62
覆盆子乙酸乙酯部位	24	19.18 ± 6.95 ³⁾	163.62 ± 59.39 ⁴⁾	22.38 ± 20.76 ⁴⁾	2.60 ± 1.65 ⁴⁾
	12	12.22 ± 7.75	108.42 ± 72.75	35.93 ± 24.38 ³⁾	1.36 ± 2.11

3.2 对肾阳虚型 AD 大鼠皮层 AchE 和 ChAT 活性的影响 与空白组相比,模型组 AchE 活性显著升高,ChAT 活性显著降低;与模型组相比,氯仿部位高、低剂量组 AchE 活性无明显差别,ChAT 活性显著升高($P < 0.01$);乙酸乙酯部位高剂量组 AchE, ChAT 活性无明显差别;乙酸乙酯部位低剂量组 AchE 活性显著降低,ChAT 活性显著升高($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 覆盆子有效部位对肾阳虚型 AD 大鼠大脑皮层 AchE 和 ChAT 活性变化的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	AchE /U·mg ⁻¹	ChAT 活力 /U·g ⁻¹
空白	-	0.78 ± 0.21 ⁴⁾	129.93 ± 15.25 ⁴⁾
模型	-	1.24 ± 0.2 ²⁾	79.62 ± 10.26 ²⁾
脑复康	4	1.52 ± 0.35	111.12 ± 20.06 ⁴⁾
覆盆子氯仿部位	24	1.09 ± 0.15	114.2 ± 28.56 ⁴⁾
	12	0.99 ± 0.26	122.16 ± 10.72 ⁴⁾
覆盆子乙酸乙酯部位	24	1.16 ± 0.15	88.13 ± 20.03
	12	0.83 ± 0.25 ⁴⁾	116.1 ± 14.75 ⁴⁾

3.3 对肾阳虚型 AD 大鼠海马 CA1 区细胞形态学的影响 正常组大鼠海马 CA1 区细胞排列致密整齐,形态正常,结构正常,核仁清晰,神经元细胞数量多。模型组大鼠海马 CA1 区细胞形态破碎,缺乏层次,结构异常,变形,空泡坏死,胞核固缩,核深染,神经元细胞数量明显减少。相比较模型组而言,各给药组大鼠海马神经细胞形态均有不同程度的恢复。神经元细胞数量比模型组多,染色较正常,排列较整齐,结构较正常,分布较均匀。见表 4。

3.4 对肾阳虚型 AD 大鼠海马 CA1 区 Pser404-tau 蛋白表达的影响 海马 CA1 区 Pser404-tau 阳性细胞呈棕色颗粒,为胞浆显色。阳性细胞在正常组有弱表达,模型组阳性细胞个数较正常对照组明显增加($P < 0.01$);与模型组比较,覆盆子氯仿部位高、低剂量组、乙酸乙酯部位高、低剂量组阳性细胞个数均明显减少($P < 0.01$)。见表 5。

4 讨论

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的以进行性记忆和认知功能障碍为特征

表 4 覆盆子有效部位对肾阳虚型 AD 大鼠海马 CA1 区细胞的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	细胞总数/个	坏死细胞数/个	细胞坏死率/%
空白	-	51.44 ± 11.84 ⁴⁾	8.89 ± 4.63 ⁴⁾	17 ± 5 ⁴⁾
模型	-	32.81 ± 4.58 ²⁾	31.67 ± 4.76 ²⁾	96 ± 3 ²⁾
脑复康	4	41.17 ± 7.35	10.56 ± 2.35 ⁴⁾	26 ± 6 ⁴⁾
覆盆子氯仿部位	24	45.06 ± 15.00 ³⁾	27.17 ± 9.45	63 ± 20 ⁴⁾
	12	47.89 ± 11.08 ⁴⁾	43.55 ± 9.70	91 ± 4
覆盆子乙酸乙酯部位	24	39.67 ± 7.53	26.89 ± 4.13	69 ± 10 ⁴⁾
	12	45.72 ± 7.26 ³⁾	29.94 ± 6.45	65 ± 10 ⁴⁾

表 5 覆盆子有效部位对肾阳虚型 AD 大鼠海马 CA1 区 Pser404-tau 蛋白阳性细胞表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	阳性细胞数/个
空白	5	-	2.07 ± 0.55 ⁴⁾
模型	5	-	35.67 ± 7.98 ²⁾
脑复康	5	4	3.40 ± 0.87 ⁴⁾
覆盆子氯仿部位	4	24	3.58 ± 0.57 ⁴⁾
	4	12	3.92 ± 0.96 ⁴⁾
覆盆子乙酸乙酯部位	5	24	5.33 ± 0.82 ⁴⁾
	5	12	4.27 ± 0.98 ⁴⁾

(sennepfaques, SPs) 和细胞内高度磷酸化的 tau 蛋白形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[7-8]。

乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 在学习与记忆、空间工作记忆、注意、自发运动和探究行为等认知活动中发挥着举足轻重的作用,但它往往伴随着年龄的增长而逐渐下降,正常老人比青年时 Ach 含量下降 30%。AD 患者脑内存在严重的中枢胆碱能系统退行性改变,尤其以基底前脑胆碱能神经元丢失^[4],ACh 含量下降可达 70% ~ 80%。但 ACh 性质不稳定,极易被水解,因此生成 ACh 的 ChAT 和水解 ACh 的 AchE 常被用作检测 Ach 含量的间接指标。通过胆碱能系统功能而改善患者的认知和记忆障碍是目前 AD 治疗有效的方法之一,国内外研究发现,

的神经变性病。其特征性病理变化表现为胆碱能神经元功能障碍、神经元和突触丢失、细胞外 β -淀粉样肽 (amyloid beta, A β) 聚集形成老年斑

一些益智中药可通过降低 AChE 的活性,减少 Ach 的分解,或是升高 ChAT 的活性,增加 Ach 的生成,从而达到改善学习记忆的作用。

tau 蛋白主要分布于神经细胞轴突和胞浆内,属于微管相关蛋白家族,功能是促进管蛋白聚集成微管和维持微管的结构和功能。tau 磷酸化和去磷酸化对微管组装和去组装影响较大。异常磷酸化及糖基化修饰 tau 蛋白的病理性沉积最终导致 NFT 的形成。因此在 AD 患者脑中,tau 蛋白常过度磷酸化^[9],大大降低微管与微管相关蛋白的结合能力,失去促进微管组装和维持微管结构的功能,进而影响到神经元内轴浆流和营养成分的转运,导致微管解体、细胞骨架破坏、神经元突起丢失,从而使神经元发生退行性变化,最终导致神经细胞破坏和死亡^[10]。

祖国医学认为:以肾虚为主的五脏虚损是脑老化、老年性痴呆的内在机理,因肾主藏精、肾中精气足则髓盈,上注于脑。脑为元神之府,具有精神和全身机能活动的统帅作用。随着年龄的增长,肾中精气渐衰,无以灌注,致脑髓空虚则神无所归,记忆衰减,致老年人痴呆^[5-6]。《医学心悟》明确指出:“肾主智,肾虚则智不足”。现代研究发现,肾阳虚型老年痴呆患者脑内都有不同程度的 A β 凝集、tau 蛋白异常磷酸化和海马神经元损伤。

本实验结果表明:与空白组相比,模型组 AchE 活性显著升高,ChAT 活性显著降低,HE 染色结果显示细胞总数显著减少,坏死细胞数显著增加,细胞坏死率显著升高,大鼠海马 CA1 区 Pser404-tau 蛋白阳性细胞表达显著增加,提示模型组大鼠大脑皮层胆碱能功能明显减退,海马 CA1 区神经元受损,tau 蛋白表达增加,表明本实验造模成功。与模型组比较,氯仿高剂量组、氯仿低剂量组、乙酸乙酯高剂量组、乙酸乙酯低剂量组均能降低 AchE 活性,升高 ChAT 活性,增加海马 CA1 区细胞总数,减少坏死细胞数,降低细胞坏死率,减少阳性细胞数,减少细胞

内 tau 蛋白表达,提示补肾助阳中药覆盆子氯仿部位、乙酸乙酯部位可能通过降低 AchE 活性,升高 ChAT 活性,保护海马 CA1 区神经元损伤,减少细胞 tau 蛋白表达而起到改善肾阳虚型痴呆大鼠学习记忆。在后续的实验研究中,有必要对有效部位进行进一步分离,以期进一步明确覆盆子改善肾阳虚型痴呆学习记忆的物质基础。

[参考文献]

- [1] 刘爽,张玉莲,周震.老年性痴呆流行病学研究进展[J].中国老年学杂志,2010,30(10):1455.
- [2] 包福祥,何金生,曹贵方,等.老年性痴呆抗体药物研究进展[J].中国生物工程杂志,2008,28(12):107.
- [3] 刘明平,黄兆胜,孙维广.养寿丹对 Alzheimer 病肾阳虚模型大鼠中枢胆碱能神经递质和细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(5):21.
- [4] Ohgoh M, Shimizu H, Ogura H, et al. Astroglial trophic support and neuronal cell death: influence of cellular energy level on type of cell death induced by mitochondrial toxin in cultured by mitochondrial toxin in cultured rat cortical neurons[J]. J Neurochem, 2000, 75(3):925.
- [5] 龙斯玥,周德生.补肾活血法治疗老年性痴呆研究进展[J].中国中医药信息杂志,2008,5(15):92.
- [6] 李林,张兰.中药治疗阿尔茨海默病的作用特点[J].生物化学与生物物理进展,2012,39(8):816.
- [7] 凌雁武,黄瑞雅.老年性痴呆动物模型的研究进展[J].右江医学,2008,36(6):736.
- [8] 吴大鸿.老年性痴呆的研究进展[J].医学综述,2008,14(15):2300.
- [9] Sadqi M, Hernandez F, Pan U, et al. Alpha-helix structure in Alzheimer's disease aggregates of tau-protein[J]. Biochemistry, 2002, 41(22):7150.
- [10] 王雅琼,闫福岭,鲁国. A β ₂₅₋₃₅ 杏仁核注射对大鼠海马 tau 蛋白磷酸化和 AchE 的影响[J].实用神经疾病杂志,2005,8(4):35.

[责任编辑 聂淑琴]