

桂枝加葛根汤对神经炎症小鼠海马空间记忆、 细胞因子和小胶质细胞的影响

徐颖*, 张利青, 夏趁意, 董献文, 赵妍, 王星禹
(上海中医药大学生理教研室, 上海 201203)

[摘要] **目的:**探讨桂枝加葛根汤对脂多糖(LPS)诱导神经炎症小鼠海马空间记忆、炎性细胞因子和小胶质细胞激活的影响及可能的作用机制。**方法:**将 63 只雄性 ICR 小鼠随机分为 5 组:正常对照组(Control, $n = 13$)、神经炎症模型组(Model, $n = 13$)、桂枝加葛根汤低剂量组(GGD-low, $n = 10$)、桂枝加葛根汤高剂量组(GGD-high, $n = 14$)、二甲基四环素阳性对照组(Positive control, $n = 13$, $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 连续 3 d)。给予小鼠 ip LPS($0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)建立 AD 的神经炎症模型, 桂枝加葛根汤低、高剂量($6, 12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗 4 周后分别采用 Morris 水迷宫、ELISA 和免疫荧光法检测观察桂枝加葛根汤对神经炎症小鼠空间记忆、海马细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素- 1β (IL- 1β)含量以及小胶质细胞的激活现象的影响。**结果:**Morris 水迷宫结果显示, LPS 诱导后小鼠的逃避潜伏期明显比正常对照组延长($P < 0.05$), 桂枝加葛根汤低、高剂量治疗后小鼠逃避潜伏期均明显比模型组缩短($P < 0.05$, $P < 0.01$); LPS 导致小鼠海马 TNF- α , IL- 1β 含量显著增高($P < 0.01$), 小胶质细胞则表现为数量增多且呈放射状等激活现象, 桂枝加葛根汤治疗后 TNF- α , IL- 1β 含量则不同程度地明显降低($P < 0.05$), 小胶质细胞激活状态改善。**结论:**桂枝加葛根汤对 LPS 诱导的神经炎症小鼠海马空间记忆障碍具有改善作用, 其机制可能与调节海马小胶质细胞激活和炎性细胞因子 TNF- α 和 IL- 1β 含量的作用有关。

[关键词] 神经炎症; 空间记忆; 炎性细胞因子; 小胶质细胞; 桂枝加葛根汤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0186-05

[doi] 10.11653/syfy2013140186

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130514.1001.004.html>

[网络出版时间] 2013-05-14 10:01

Effects of Guizhi Plus Gegen Decoction on Spacial Memory and Cytokines and Microglia in Hippocampus of Neuroinflammatory Mice

XU Ying*, ZHANG Li-qing, XIA Chen-yi, DONG Xian-wen, ZHAO Yan, WANG Xing-yu

(Department of Physiology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to explore the effects of Guizhi plus Gegen decoction (GGD) on spacial memory and inflammatory cytokines and microglia in hippocampus of neuroinflammatory mice induced by lipopolysaccharides (LPS) and its probable mechanism. **Method:** Totally 63 male ICR mice were randomly divided into 5 groups, i ethe normal control group (Control, $n = 13$), the model group (Model, $n = 13$), the low dose GGD group (GGD-low, $n = 10$), the high dose GGD group (GGD-high, $n = 14$), and the Minocycline positive control (Positive control, $n = 13$, $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). AD neuroinflammatory model mice were established through intraperitoneally injected with LPS ($0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Mice had been administered by gastrogavage for 4 weeks with low dose GGD ($6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) or high dose GGD ($12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). Then, Morris water

[收稿日期] 20130302(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274119);上海市教育委员会科研创新项目(13YZ050);上海市教育委员会预算内科研项目(2010JW04);上海市教育委员会重点学科项目(J50301)

[通讯作者] *徐颖, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药对治疗神经系统疾病机制研究, Tel:021-51322587, E-mail: ying6122003@yahoo.com.cn

maze were practiced respectively to observe the effects of GGD on spacial memory, and inflammatory cytokines and microglia of hippocampus in neuroinflammatory mice were tested by ELISA and immunofluorescent assay. **Result:** The escape latency of model mice induced by LPS increased significantly ($P < 0.05$) in Morris water maze. After treated with low dose or high dose GGD, the model mice had evidently shortened their escape latency ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Also, LPS increased significantly content of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin- 1β (IL- 1β) in hippocampus ($P < 0.01$). Microglia in hippocampus of Model mice are characterized by the rise in the numbers and activated phenomenon such as radial. GGD reduced the content of TNF- α and IL- 1β at some degree ($P < 0.05$), and regulated the activated phenomenon of microglia. **Conclusion:** These results indicate that GGD could improve spacial memory disorder in neuroinflammatory mice induced by LPS. Its mechanism may be possibly correlated with its regulatory effects of GGD on activated microglia and content of TNF- α and IL- 1β in hippocampus.

[**Key words**] neuroinflammation; spacial learning; inflammatory cytokines; microglia; Guizhi plus Gegen decoction

阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)是一种严重危害人类健康的神经退行性疾病,临床表现为年龄依赖性的进行性认知功能减退,病理上主要表现为脑内由细胞内神经原纤维缠结和细胞外 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)组成的老年斑,主要集中前脑如皮质、海马和杏仁核等区域,A β 沉积激活小胶质细胞引起的神经炎症反应是AD的重要病理机制,并对突触可塑性、学习记忆以及神经发生都有着重要的影响^[1-2]。

桂枝加葛根汤(Guizhi plus Gegen decoction, GGD)出自《伤寒论》,临床上主治颈椎病和脑血管疾病,可提高脑血流量和提高记忆能力,其作用可能与抗炎作用相关^[3-4]。本研究采用脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导小鼠AD的神经炎症模型,通过水迷宫、酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫荧光检测方法在整体水平研究桂枝加葛根能否改善AD等神经退行性疾病学习记忆功能障碍的影响以及调节海马炎性细胞因子白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和小胶质细胞激活的作用。

1 材料

1.1 动物 63只雄性ICR小鼠,3月龄,体重30g左右,上海中医药大学实验动物中心提供,动物生产许可证号SCXK(沪)2008-0003。动物饲养在室温(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(45%~65%)和明暗交替(12h:12h)环境中,自由摄食和饮水,行为学实验在9:00至18:00室内进行。

1.2 药品和试剂 桂枝加葛根汤由桂枝6g,葛根12g,麻黄9g,芍药6g,生姜9g,炙甘草6g,大枣12枚组成,生药均由上海中医药大学附属曙光医院

药剂科提供;桂枝加葛根汤生药共90g,水煎剂后浓缩,小鼠剂量按成人(60kg)体表面积计算生药量;脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS, Escherichia coli, serotype 0111:B4,美国Sigma公司,批号L-2630),二甲基四环素(美国Sigma公司,批号M-9511),TNF- α ELISA试剂盒(奥地利Bender公司,批号BMS607/2),IL- 1β ELISA试剂盒(奥地利Bender公司,批号BMS6002)。anti-CD11b monoclonal antibody(英国Abcam公司,批号ab78457);Alexa Fluor 594 donkey anti-mouse antibody(为美国Invitrogen公司,批号A21203);驴血清(美国Jackson Immuno Research,批号106313)。

1.3 仪器 Morris水迷宫及记录软件(中国医药科学研究院研制),Synergy^{TM4}多功能酶标仪(美国Biotek公司),HM525冰冻切片机(美国Thermo公司),Axiovert 40C/CFL倒置荧光显微镜(德国Zeiss公司)。

2 方法

2.1 动物分组与处理 小鼠按随机数字表法分为5组:正常对照组(Control, $n = 13$)、神经炎症模型组(Model, $n = 13$)、桂枝加葛根汤低剂量组(GGD-low, $n = 10$, $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、桂枝加葛根汤高剂量组(GGD-high, $n = 14$, $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、每日1次ig,共治疗4周,二甲基四环素阳性对照组(Positive control, $n = 13$, $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日1次,连续3d)。造模方法:Model组、GGD-低、高剂量组和Positive control组小鼠ip LPS $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 提前4h注射后进行行为学测试,正常组小鼠ip给予等剂量生理盐水。

2.2 行为学测试 Morris水迷宫(Morris water maze)由直径为100cm圆形水池和平台组成,水深

30 cm。水池内注入清水并加入少许墨汁,水温(22±2)℃。水池分为 4 个象限,每个象限上方贴有不同形状的参照物,平台位于某个象限的中间,水面高出平台 2 cm。测试定位航行实验,实验前 4 d,将小鼠每天分别从 2 个象限入水测试,每天分上午和下午 2 个时间段,每个时间段训练 2 次,记录其逃避潜伏期(从入水至找到安全平台的时间),测试时间限定为 70 s。若小鼠在 70 s 内未找到平台,则将小鼠引导到平台并使其停留 30 s;若在 70 s 内找到平台,也让其在平台上停留 30 s。

2.3 海马细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 的含量 行为学测试后小鼠颈椎脱臼处死,断头,用手术剪剪开小鼠头部颅骨,取出小鼠脑组织立即置于盛有冰冷的 PBS 液培养皿内,取海马放入液氮中后转移到 -80℃ 保存,检测时,取出海马加入生理盐水制成 10% 组织匀浆,4℃ 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液,按 ELISA 试剂盒说明书进行检测。

2.4 脑组织灌注和固定 行为学测试后各组取 3 只小鼠,用 1% 戊巴比妥钠(80 mg·kg⁻¹) ip 麻醉后,开胸暴露心脏,经左心室升主动脉插管,同时剪开右心耳,先以约 0.1 mol·L⁻¹ PBS 快速灌注,肝脏变白后,继之灌以 4% 多聚甲醛,先快速冲洗小鼠全身,见全身抽搐抖动后,缓慢灌注约 20 min,直至小鼠全身僵直,剥离鼠脑,置于 4% 多聚甲醛中室温固定 4

h,然后转移到 30% 蔗糖中,4℃ 过夜,脑组织下沉后放 -80℃ 保存。

2.5 检测各组小胶质细胞标志 CD11b 抗原 从 -80℃ 冰箱取出脑组织,转移到 -20℃ 冰冻切片机冠状切片,片厚 20 μm,贴至玻片并至于室温下 30 min,用 0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗 5 min × 3 次,加 10% 驴血清封闭液 100 μL,室温 1 h;加一抗 anti-CD11b monoclonal antibody (OX-42, 1:200),阴性对照滴加 PBS 代替一抗,4℃ 过夜,0.01 mol·L⁻¹ PBS,洗 5 min × 3 次;滴加二抗 Alexa Fluor 594 donkey anti-mouse antibody (1:500),室温 1.5 h,0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗 5 min × 3 次;抗淬灭封片剂封片,分别在海马部位荧光显微镜(×40)拍片。

2.6 统计分析 实验数据通过统计软件 SPSS 17.0 采用单因素方差分析,数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 LPS 诱导神经炎症小鼠海马空间学习记忆的影响 定位航行实验第 1 天各组小鼠的逃避潜伏期未见有明显差异,第 2,3 天模型组小鼠与对照组相比出现了明显延长($P < 0.05$);与模型组相比,GGD 低、高剂量组小鼠逃避潜伏期均有不同程度地缩短($P < 0.05, P < 0.01$),提示桂枝加葛根汤可以改善神经炎症小鼠的空间学习记忆能力。见表 1。

表 1 桂枝加葛根汤对 LPS 诱导神经炎症小鼠海马空间学习记忆的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	逃避潜伏期			
			1 d	2 d	3 d	4 d
对照	-	13	68.23 ± 1.77	52.20 ± 3.98	49.33 ± 5.39	46.82 ± 4.07
模型	-	13	65.76 ± 2.88	66.10 ± 2.39 ¹⁾	65.10 ± 2.64 ¹⁾	54.33 ± 5.23
桂枝加葛根汤	6	10	63.54 ± 2.76	53.63 ± 4.35 ³⁾	57.02 ± 4.88 ⁴⁾	50.97 ± 4.62
	12	14	64.21 ± 3.10	43.32 ± 5.21	48.70 ± 4.72 ³⁾	49.67 ± 4.30 ⁴⁾
二甲基四环素	0.05	13	52.63 ± 5.66	54.71 ± 4.93	35.20 ± 6.45	37.27 ± 5.80 ³⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 对 LPS 诱导神经炎症小鼠海马炎症细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 的调节作用的影响 与对照组相比,模型组小鼠海马 TNF-α 和 IL-1β 含量显著增高($P < 0.01$);桂枝加葛根汤治疗后,GGD 低剂量组小鼠海马 TNF-α 含量明显比模型组小鼠降低($P < 0.05$),GGD 高剂量组 IL-1β 也明显降低($P < 0.05$),阳性对照组小鼠海马 TNF-α 和 IL-1β 均明显比模型组降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

3.3 对 LPS 诱导神经炎症小鼠海马小胶质细胞激

表 2 桂枝加葛根汤对 LPS 诱导神经炎症小鼠海马 TNF-α 和 IL-1β 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	TNF-α 和 IL-1β 的影响($\bar{x} \pm s$)	
			TNF-α /pg·mg ⁻¹	IL-1β /pg·mg ⁻¹
对照	-	10	59.43 ± 2.62	46.22 ± 2.21
模型	-	10	73.74 ± 2.46 ²⁾	64.89 ± 3.41 ²⁾
桂枝加葛根汤	6	7	63.51 ± 2.89 ³⁾	57.92 ± 2.99
	12	11	73.17 ± 2.95	57.06 ± 2.63 ³⁾
二甲基四环素	0.05	10	57.38 ± 2.68 ³⁾	56.08 ± 2.17 ⁴⁾

活的影响 图1结果显示:LPS注射后模型组小鼠海马激活的小胶质细胞明显增加,激活的细胞突起短且分支多,呈茂密分支形状;而治疗组中,GGD低剂量组小鼠海马小胶质细胞激活现象未见明显减少,GGD高剂量组中的小胶质细胞数量少,突起分支也少,阳性对照组小胶质细胞激活现象略减少。见图1。

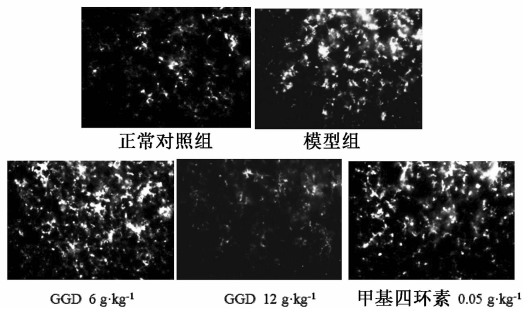


图1 桂枝加葛根汤(GGD)对LPS诱导神经炎症小鼠海马小胶质细胞激活的影响(免疫荧光法,×40)

4 讨论

目前AD发生发展的主要机制有:基因学说、胆碱能学说、自由基学说、炎症学说、钙超载学说、突触学说等,其中脑内炎症反应成为其重要病理特征之一,由此提出了此类疾病的神经炎症机制。AD患者死后的尸检中发现大脑的神经炎症斑块病灶周围常存在激活的小胶质细胞和反应性星形胶质细胞,其中小胶质细胞所起的重要作用日益受到关注,激活后可以吞噬并清除部分 $A\beta$ 沉淀,适度激活的小胶质细胞对神经元起保护作用,但过度激活则释放大炎症介质和神经毒性物质,如 $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, NO , ROS 、谷氨酸盐等可以造成神经元损伤并引起凋亡,对学习记忆和突触可塑性均有影响,炎症介质和损伤的细胞又可以进一步激活小胶质细胞,形成恶性循环^[5]。

LPS是革兰阴性细菌细胞膜的结构成分,是一种强的炎症刺激物。本研究通过LPS诱导小鼠AD的神经炎症模型^[6],在每天的水迷宫测试4h之前给小鼠ip LPS,4h后小鼠中枢表达大量 $IL-1\beta$ 基因,从而导致小鼠的神经炎症机制。国外研究也发现,LPS脑室内或腹腔内注射可以引起动物脑内慢性炎症,LPS与小胶质细胞膜上受体复合体结合,激活转录核因子(NF- κ B)等信号通路引起炎症因子基因的表达,并导致 $A\beta_{1-42}$ 水平提高,海马神经元发生凋亡、变性,认知能力降低^[7-8]。由此可见,神经炎

症与AD发病过程、学习记忆障碍之间有着重要的联系,因此控制神经退行性病变过程中的炎症反应,抑制小胶质细胞激活和炎性细胞因子水平对AD病人改善学习记忆等防治将具有潜在作用。中医认为脾肾俱虚,肝脾不调,清阳不升,痰瘀阻络易致神经退行性疾病的发生,《伤寒论》中的桂枝加葛根汤具有运脾升清、调和肝脾、温经通络的功效,可适用于虚中夹实的AD等神经退行性疾病的治疗。现代药理学研究发现,桂枝加葛根汤主要有效成分中含有桂皮醛、葛根素和姜黄素等,具有较强的抗炎解热、镇痛镇静、增加脑血流量等神经保护作用^[9-11]。

Morris水迷宫为常用于检测动物海马依赖的空间参考记忆能力,定位航行实验第2、3天LPS处理后的小鼠与正常小鼠相比,其逃避潜伏期明显延长,说明LPS对小鼠的空间记忆能力有损伤;GGD低剂量和高剂量组小鼠与模型组相比逃避潜伏期均有不同程度的缩短,说明桂枝加葛根汤对损伤的空间记忆能力有一定的恢复作用。巨噬细胞抗原复合体-1(macrophage antigen compound 1, MAC-1, CD11b/CD18)是表达于小胶质细胞上的黏附受体,炎症刺激剂可上调MAC-1的表达,常作为小胶质细胞激活的标志分子。本研究通过免疫荧光方法检测小胶质细胞激活现象,同时通过ELISA检测海马炎性细胞因子水平,结果发现LPS注射后小鼠海马激活的小胶质细胞明显增加,激活后的细胞呈茂密分支形状,同时小鼠海马 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 含量显著增高;而桂枝加葛根汤治疗后小鼠海马小胶质细胞激活现象明显减少,小胶质细胞数量少,突起分支也少,海马 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 含量也有不同程度降低。由此可见,LPS ip后可通过血脑屏障对海马小胶质细胞具有激活作用,同时导致大量炎性细胞因子释放,并引起小鼠空间学习记忆障碍,而桂枝加葛根汤对LPS诱导的神经炎症小鼠受损的空间学习记忆能力具有一定程度的改善作用,可能与减少海马小胶质细胞激活和降低 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 的含量有关,其深入的信号转导机制将在后续的研究中进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Bonow R H, Aid S, Zhang Y, et al. The brain expression of genes involved in inflammatory response, the ribosome, and learning and memory is altered by centrally injected lipopolysaccharide in mice [J]. Pharmacogenomics J, 2009,9(2):116.

二苯乙烯苷在小鼠行为模型上的抗抑郁作用

吴晓青*, 童妍, 马超英, 耿耘, 蒋合众
(西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031)

[摘要] 目的:探讨 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(THSG)的抗抑郁作用及其机制。方法:雄性昆明种小鼠随机分为空白对照组,盐酸氟西汀组(5 mg·kg⁻¹)和 THSG 组(200,100,50 mg·kg⁻¹),连续 ig 给药 7 d 后,进行小鼠悬尾试验(TST)和小鼠强迫性游泳试验(FST);除空白对照组外,各组连续 ig 给药 7 d 后,分别 ip 利血平(1 mg·kg⁻¹),观察 THSG 对利血平所致小鼠眼睑下垂和体温下降的拮抗作用。结果:在小鼠悬尾试验和小鼠强迫性游泳试验中,THSG 高、中剂量(200,100 mg·kg⁻¹)均能明显缩短小鼠在悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间($P < 0.01$)。在利血平诱导小鼠抑郁试验中,THSG 高、中剂量(200,100 mg·kg⁻¹)均能显著对抗利血平诱导的小鼠体温下降和眼睑下垂($P < 0.01, P < 0.05$)。结论:THSG 具有明显的抗抑郁作用,其作用机制可能与单胺递质有关。

[关键词] 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷; 抗抑郁; 强迫游泳; 利血平

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0190-04

[doi] 10.11653/syjf2013140190

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130514.1002.006.html>

[网络出版时间] 2013-05-14 10:02

[收稿日期] 20121022(026)

[基金项目] 成都市成都市科技攻关计划(10GGYB172SW-023)

[通讯作者] * 吴晓青,副教授,从事中药物质基础及作用机制研究,E-mail:Wuxqlily@tom.com

- [2] Min S S, Quan H Y, Ma J, et al. Chronic brain inflammation impairs two forms of long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 area [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 456(1) : 20.
- [3] 窦维华,徐姗姗.桂枝加葛根汤化痰治疗老年痴呆症 [J]. *四川中医*, 2010, 28(5) : 75.
- [4] 马麟,赵玉堂.桂枝加葛根汤抗炎镇痛作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(7) : 249.
- [5] Niccolò Terrando, Claudia Monaco, Daqing Ma, et al. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline [J]. *PNAS*, 2010, 107(47) : 20518.
- [6] Julio Licinio, Ma-Li Wong. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system [J]. *J Clinical Invest*, 1997, 100(12) : 2941.
- [7] Lee J W, Lee Y K, Yuk D Y, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5 : 37.
- [8] Wang Q, Rowan M J, Anwyl R. Beta-amyloid-mediated inhibition of NMDA receptor-dependent long-term potentiation induction involves activation of microglia and stimulation of inducible nitric oxide synthase and superoxide [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(27) : 6049.
- [9] Hwang H, Jeon H, Ock J, et al. 2'-hydroxycinnamaldehyde targets low-density lipoprotein receptor-related protein-1 to inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230(1/2) : 52.
- [10] Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, et al. The promise of slow down ageing may come from curcumin [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(7) : 884.
- [11] Zhong Shuzhi, Ge Qing Hua, Li Qiao, et al. Peoniflorin attenuates $A\beta_{(1-42)}$ mediated neurotoxicity by regulating calcium homeostasis and ameliorating oxidative stress in hippocampus of rats [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 280(1/2) : 71.

[责任编辑 聂淑琴]