

·方药研究·

本文引用:张运辉,周小青,伍大华,杨梦琳,郑彩杏,童天昊,张祺杰.二苯乙烯苷和远志总皂苷配伍对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞损伤的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):134-138.

二苯乙烯苷和远志总皂苷配伍对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞损伤的影响

张运辉^{1,2},周小青^{1*},伍大华³,杨梦琳^{1,2},郑彩杏¹,童天昊¹,张祺杰¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.重庆三峡医药高等专科学校中医学院,重庆 404120;

3.湖南省中医药研究院,湖南长沙 410006)

[摘要] 目的 探讨二苯乙烯苷(tetrahydroxy stilbene glycoside, TSG)和远志总皂苷(Tenuigenin, TEN)配伍对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞损伤的影响。方法 PC12 细胞除空白组外运用 $A\beta_{25-35}$ 诱导建立阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型,被随机分成模型组、TSG(200 mmol/L)组、TEN 组(100 mg/L)、TSG-TEN 配伍组(TSG200 mmol/L+TEN100 mg/L)、多奈哌齐组(10 μ mol/L)。采用 MTT 比色法检测各组细胞存活率;取细胞上清液分别测各组的乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)含量及乙酰胆碱酯酶(AchE)、超氧化物歧化酶(SOD)活力;统计各组的细胞分化率。结果 (1)细胞存活率的高低为:TSG-TEN 组>TSG 组>多奈哌齐组>TEN 组($P<0.01$);TSG 组、TEN 组、多奈哌齐组均低于 TSG-TEN 配伍组($P<0.01, P<0.05$);(2)与模型组比较,TSG 组、TEN 组、TSG-TEN 配伍组可降低 LDH 含量、MDA 含量、抑制 AchE 活力及增强 SOD 活力($P<0.05$)。且 TSG-TEN 配伍组对降低 LDH 含量、MDA 含量、抑制 AchE 活力及增强 SOD 活力效应比 TSG 或 TEN 单用组效应更好($P<0.01$);(3)PC12 细胞的分化率高为:TSG-TEN 组>多奈哌齐组>TSG 组>TEN 组($P<0.01, P<0.05$);TSG 组、TEN 组、多奈哌齐组均低于 TSG-TEN 配伍组($P<0.01, P<0.05$)。结论 TSG 和 TEN 配伍对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞损伤具有显著的协同保护作用,其作用机制可能与改善胆碱能系统、抗氧化应激、降低突触可塑性损伤有关,且 TSG 优于 TEN。

[关键词] 阿尔茨海默病;远志总皂苷;二苯乙烯苷;突触可塑性

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.02.003

Experimental Study on the Effects of Combination of Tetrahydroxy Stilbene Glycoside and Tenuigenin on PC12 Cell Injury Induced by $A\beta_{25-35}$

ZHANG Yunhui^{1,2}, ZHOU Xiaoqing^{1*}, WU Dahua³, YANG Menglin^{1,2}, ZHENG Caixing¹, TONG Tianhao¹, ZHANG Qijie¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Chinese Medicine, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China; 3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of tetrahydroxy stilbene glycoside (TSG) and tenuigenin (TEN) on the injury of PC12 cells induced by $A\beta_{25-35}$. **Methods** PC12 cells were induced by $A\beta_{25-35}$ to establish a PC12 cell model of Alzheimer's disease (AD). After modeling, PC12 cells were randomly divided into a blank group, a model group, a TSG (200 mmol/L) group, a TEN group (100 mg/L), a TSG-TEN compatibility group (TSG 200 mmol/L + TEN 100 mg/L) and a donepezil group (10 μ mol/L). MTT colorimetry was used to detect cell viability in each group; The lactate dehydrogenase (LDH) and malondialdehyde (MDA)

[收稿日期]2019-03-15

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81373720)。

[作者简介]张运辉,男,在读博士研究生,研究方向:心脑血管疾病证治研究与数字中医药。

[通讯作者]*周小青,男,教授,博士研究生导师,E-mail:1470128077@qq.com。

content, acetylcholinesterase (AChE) and superoxide dismutase (SOD) activity in cell supernatant of each group were measured. The cell differentiation rate of each group was calculated. **Results** (1) The cell survival rate was TSG-TEN group > TSG group > donepezil group > TEN group ($P<0.01$). Compared with the TSG-TEN combination group, the TSG group, the TEN group and the donepezil group were lower than the TSG-TEN compatibility group ($P<0.01$, $P<0.05$). (2) Compared with the model group, TSG group, TEN group and TSG-TEN combination group could decrease LDH and MDA content, inhibit the activity of AChE, and increase SOD activity ($P<0.05$), and the effect of TSG+TEN compatibility group on reducing the content of LDH and MDA, inhibiting the activity of AChE, and increasing SOD activity was better than that of TSG or TEN alone group ($P<0.01$). (3) The differentiation of PC12 cells was: TSG-TEN group > donepezil group > TSG group > TEN group ($P<0.01$). Compared with the TSG-TEN combination group, the TSG group, the TEN group and the donepezil group were lower than the TSG-TEN compatibility group ($P<0.01$). **Conclusion** The combination of TSG and TEN has a synergistic protective effect on PC12 cell injury induced by $A\beta_{25-35}$. The mechanism may be related to the improvement of cholinergic system, anti-oxidative stress and reducing synaptic plasticity damage, and TSG is superior to TEN.

[**Keywords**] Alzheimer's disease; tenuigenin; tetrahydroxy stilbene glycoside; synaptic plasticity

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老年人中最常见的中枢神经系统的退行性疾病,其主要以进行性记忆丧失和认知缺陷为临床特征。近年来,许多学者研究证实,补肾化痰益智法对 AD 具有显著的防治作用^[1-2],故提出补肾化痰益智法为治疗 AD 的根本大法之一。补肾益智药何首乌配伍化痰药远志是临床上治疗 AD 的常用药对。研究已证明,何首乌的主要药效物质二苯乙烯苷(tetrahydroxy stilbene glycoside, TSG)能通过增高胆碱乙酰基转移酶乙酰/胆碱酯酶的比值、抗氧化应激、保护神经突触的结构和功能等明显提高拟 AD 动物模型学习记忆功能^[3]。已有研究显示,远志的主要药效物质远志总皂苷(Tenuigenin, TEN)能显著调控胆碱能系统和抑制氧化应激损伤^[4]。研究团队前期研究表明,TSG(200 mmol/L)和 TEN(100 mg/L)分别是抑制AD损伤的主要有效剂量,且两者配伍对神经细胞损伤有显著的协同保护效应。因此,从胆碱能神经损害、氧化应激反应、突触可塑性损伤三方面继续探究 TSG 和 TEN 配伍对 AD 损伤的作用机制。

1 材料

1.1 细胞

大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞株 PC12(永久性,高分化),购自湖南长沙赢润生物技术有限公司,编号为 2015032007。

1.2 实验试剂

TSG(北京北纳创联生物技术研究院,批号130725,质量分数 98%);TEN(北京北纳创联生物技术研究院,批号 111572-200702,质量分数为98%); $A\beta_{25-35}$ (美

国 Sigma 公司);盐酸多奈哌齐片(中国卫材药业有限公司);DMSO(Sigma 公司);FBS(吉泰远成生物科技有限公司,批号1133067);AChE(批号 20140912)、SOD 试剂盒(批号20140911)、MTT(批号20140916)、MDA 试剂盒(批号20140904)、LDH 试剂盒(批号 20140911)均来自于南京建成生物工程研究所;DMEM 细胞培养液[赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司,批号 NZL1253];10%新生小牛血清(Hyclone Lab);PBS(北京索莱宝科技有限公司,批号 20140605)等。

1.3 主要仪器

DL-CJ-2NDI 型超净工作台(中国北京东联哈尔滨仪器制造有限公司);Galaxy 170R 型 CO₂ 培养箱(中国上海百赛生物技术有限公司);UV1800ENG240V 型紫外分光光度计(中国岛津有限公司);Primo Vert 型倒置显微镜(Carl Zeiss Jena 德国);Eppendorf 5804R 型低温高速离心机(Eppendorf 5810R 德国)。

2 方法

2.1 PC12 细胞培养

用含 5% 马血清和 10% 胎牛血清的 DMEM,在 95% O₂、5% CO₂、37 °C 条件下培育 PC12 细胞,每隔 1 天传代 1 次,待 PC12 细胞增长至 80% 融合时,取 0.25% 胰酶消化细胞,随后调整细胞数至 1×10^6 个/mL,接种或传代于细胞培养板,取对数生长期细胞应用于实验。

2.2 TSG 和 TEN 配伍剂量的确定

本课题组前期研究表明,TSG(200 mmol/L)和 TEN(100 mg/L)是抑制 AD 损伤的有效剂量,且两

者配伍对神经细胞损伤有明显协同保护作用。故拟定 200 mmol/L 和 100 mg/L 分别为 TSG 和 TEN 抗 AD 细胞损伤的配伍剂量。

2.3 分组及药物干预

待细胞至对数生长期时,将上述方法“2.1”培养的 PC12 细胞,以 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 密度,随机接种于 96 孔培养板中,每孔滴加 100 μL 细胞悬液,分为 6 个组,每组为 8 个孔。用 20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞建 AD 模型^[5]。24 h 后 6 组分别进行不同的药物干预:(1)空白组(正常的 PC12 细胞),(2)模型组(20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$), (3)TSG 组(20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ + 200 mmol/L TSG), (4)TEN 组(20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ + 100 mg/L TEN), (5)TSG-TEN 组(20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ + 200 mmol/L TSG + 100 mg/L TEN)组, (6)多奈哌齐组(20 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ + 10 $\mu\text{mol/L}$ 多奈哌齐)。均继续培育 24 h。

2.4 MTT 比色法检测各组的细胞存活率

将 5 \times MTT 稀释成 1 \times MTT 溶液;每孔滴加 50 μL 1 \times MTT 溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱孵育 4 h;弃上清液,每个孔滴入 200 μL DMSO,并在平板摇床上摇 2~3 min 使其充分混匀。使用酶标仪在 570 nm 波长处测各个孔的 OD,计算 PC12 细胞的存活率。

$$\text{细胞存活率} = \frac{OD_{\text{处理组}} - OD_{\text{空白组}}}{OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}}} \times 100\%$$

2.5 细胞分化率测定

将 96 孔培养板置于倒置显微镜(10 \times 40)下观察,每个孔随机选择 5 个视野,每个视野记录细胞总数与具有突起的细胞数量,算出各组细胞分化率并进行比较,观察药物对细胞突起的保护作用。细胞分化率的计算公式如下。

$$\text{细胞分化率} = \frac{\text{具有细胞突起的细胞数}}{\text{细胞总数}} \times 100\%$$

2.6 PC12 细胞中 LDH、MDA 含量及 AchE、SOD 活力检测

加药培育 24 h 后,利用细胞刮彻底收集细胞,超声破碎细胞后 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 3 000 r/min 离心 10 min,收集细胞上清液并按照试剂盒方法测定细胞均浆中的 LDH、MDA 含量及 AchE、SOD 活力。

2.7 统计学处理

实验数据用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,组间差异比较用单因素方差分析,方差齐者用 LSD 检验分析(方差不齐者先将数据转换后

使之方差齐), $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组 PC12 细胞的细胞存活率和分化率比较

与空白组比较,模型组的 PC12 细胞的存活率明显减低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,TSG 组、TEN 组及 TSG-TEN 组 PC12 细胞的存活率均高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且细胞存活率的大小为:TSG-TEN 组 > TSG 组 > 多奈哌齐组 > TEN 组($P < 0.01$);与 TSG-TEN 组相比,TSG 组、TEN 组、多奈哌齐组均明显低于 TSG-TEN 组($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 1。

与空白组相比,模型组的细胞分化率明显降低,差异显著($P < 0.01$);与模型组比较,各组 PC12 细胞的细胞分化率明显增高,差异明显(均 $P < 0.05$),TSG-TEN 组及多奈哌齐组均增高明显($P < 0.01, P < 0.05$),且比 TSG 组和 TEN 单用组增高更显著($P < 0.01$)。PC12 细胞的细胞分化率高低为:TSG-TEN 组 > 多奈哌齐组 > TSG 组 > TEN 组($P < 0.01$)。与 TSG-TEN 组相比,TSG 组、TEN 组、多奈哌齐组均明显低于 TSG-TEN 配伍组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组细胞存活率及分化率的比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	细胞存活率/%	细胞分化率/%
空白组	99.96 \pm 3.60	96.88 \pm 6.76
模型组	60.92 \pm 6.02 $\blacktriangle\blacktriangle$	41.50 \pm 4.15 $\blacktriangle\blacktriangle$
TSG 组	80.78 \pm 4.86 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	72.88 \pm 6.42 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
TEN 组	72.46 \pm 3.46 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	56.78 \pm 6.24 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
TSG-TEN 组	89.66 \pm 5.12 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	86.68 \pm 3.16 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
多奈哌齐组	76.48 \pm 5.06 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	75.56 \pm 3.28 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$

注:与空白组比较, $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$;与模型组比较, $* P < 0.05, ** P < 0.01$;与 TSG-TEN 组比较, $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

3.2 检测各组 PC12 细胞中 LDH、MDA 含量及 AchE、SOD 活力

与空白组比较,模型组 LDH、MDA 含量、AchE 活力明显升高,SOD 活力明显减低, ($P < 0.01, P < 0.05$);与模型组相比,用药组 LDH、MDA 含量、AchE 活力显著减低,SOD 活力明显增高(均 $P < 0.05$),且 TSG-TEN 组及多奈哌齐组对降低 LDH 和 MDA 含量、抑制 AchE 活力及增强 SOD 活力的效应比 TSG 或 TEN 单用组更好($P < 0.01$)。见表 2。与 TSG-TEN 组比较,多奈哌齐组、TSG 组、TEN 组的 LDH 含量、MDA

含量、AChE 活力均高于 TSG-TEN 组,且 SOD 活力均明显低于 TSG-TEN 组($P<0.01, P<0.05$)。见表 2。

4 讨论

AD 是一种主要以进行性认知功能障碍、精神行为障碍、日常生活能力障碍为主要表现的神经变性疾病。大量的研究显示,胆碱能系统损伤和氧化应激反应是导致 AD 产生的两大重要机制。多项研究表明,乙酰胆碱(ACh)的缺失和乙酰胆碱酯酶(AChE)活性增高是 AD 胆碱能损伤的主要表现^[6-7]。大量研究证实,丙二醛(MDA)含量增加、LDH 漏出量增多、超氧化物歧化酶(SOD)活性减低是 AD 氧化应激反应的重要表现^[8-9]。突触可塑性能维持神经细胞和神经环路的稳定性,与细胞改变紧密相关,在学习记忆中发挥极为重要的作用,同时也是神经系统疾病信号转导的分子机制^[10-11]。海马神经细胞的突触丢失和突触可塑性改变在 AD 的早期病理过程中发挥极为重要的作用,在 AD 学习和认知功能障碍的发病机制中具有重要的地位^[12]。因此,胆碱能神经损伤、氧化应激反应及突触的可塑性损伤是导致 AD 发生发展的重要机制。

本研究主要是在补肾化痰益智法指导下,根据中药方剂配伍理论,选择临床上常配伍使用的补肾药何首乌和化痰药远志进行配伍,对补肾药何首乌的有效成分 TSG 和化痰药远志的有效成分 TEN 进行配伍研究,用中药有效组分配伍模式研究何首乌和远志有效组分配伍治疗 AD 的组方规律,寻找其治疗 AD 的有效配伍组合,并从 $A\beta_{25-35}$ 所致 AD 模型 PC12 细胞的神经损伤及胆碱能系统、氧化应激反应、突触可塑性损伤等方面探讨 TSG 和 TEN 配伍组方抗 AD 的作用机制,从而形成一个组方简单、成分清楚、作用明确、机制明了、质量可控、安全有效的新型中药有效组分配伍组方。

多奈哌齐是第 2 代胆碱酯酶抑制剂,是全世界唯一一种同时被美国 FDA 和英国 MCA 批准上市对症治疗轻、中度 AD 的新药。它分别在美国、日本和英国进行了 I 期、II 期、III 期临床研究验证,目前已经在 40 多个国家和地区上市销售。该药对神经中枢 AChE 有显著的选择性,其治疗作用是通过可逆性、选择性地抑制 AChE 对 ACh 的水解而增加受体部位的乙酰胆碱含量,从而提高阿尔茨海默病患者的认知和记忆能力,却很少出现外周的不良反应。多奈哌齐疗效与他克林相似,却有显著的临床安全性和很好的耐受性。所以本研究选用多奈哌齐作为阳性对照药。

AChE 是胆碱能系统神经细胞的标志酶之一,可催化 ACh 降解,其活性越高,ACh 含量越低,两者呈负相关。因此,降低 AChE 的活性能减少 ACh 降解,提高 ACh 含量,从而提高学习记忆能力。本实验结果显示 TSG 和 TEN 配伍组能显著降低 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的 AChE 的活性,并且比单用组效果更明显,提示二者配伍能协同改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的胆碱能系统损伤。自由基的产生会诱发脂质过氧化反应,所产生的脂质过氧化终产物 MDA 会导致 AD 的神经元凋亡。所以,MDA 含量的高低能间接反映 AD 自由基的变化。SOD 是机体内天然的氧自由基清除剂,是清除自由基酶系统中非常重要的酶类,故 SOD 活力的高低水平能间接反映机体清除氧自由基的能力。LDH 是一种细胞内的糖酵解酶,广泛分布于细胞浆内,LDH 是细胞损伤的重要标志,当细胞受损或细胞膜通透性发生改变时,LDH 会释放至胞外,引起培养上清液中 LDH 活性增强,因此,细胞培养液中 LDH 的活性可以客观衡量细胞受损程度。本实验结果显示 TSG 和 TEN 配伍组能显著降低 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的 MDA 含量和 LDH,明显提高 SOD 活性,并且比单用组效

表 2 各组 PC12 细胞上清液中 AChE 活力、SOD 活力、MDA 含量及 LDH 含量的比较($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	AChE/(U·mL ⁻¹)	SOD/(kU·L ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)
空白组	0.024±0.00190	38.30±0.00271	8.48±0.00140	56.26±4.1
模型组	0.220±0.00162 ^{△△}	20.40±0.00262 ^{△△}	11.26±0.00142 [△]	66.80±4.0 ^{△△}
TSG 组	0.110±0.00173 ^{★★☆}	26.78±0.00271 ^{★★☆}	9.08±0.00145 ^{☆☆}	48.3±3.4 ^{★★☆}
TEN 组	0.160±0.00182 ^{★★☆}	24.66±0.00264 ^{★★☆}	9.64±0.00152 ^{☆☆}	50.2±4.2 ^{☆☆}
TSG-TEN 组	0.060±0.00188 ^{★★}	36.92±0.00268 ^{★★}	7.16±0.00154 ^{★★}	40.5±3.6 ^{★★}
多奈哌齐组	0.090±0.00175 ^{★★☆}	31.42±0.00276 ^{★★☆}	8.68±0.00150 ^{★★☆}	42.9±3.5 ^{★★☆}

注:与空白组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与模型组比较,★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$;与 TSG-TEN 配伍组比较,☆☆ $P<0.05$,☆☆☆ $P<0.01$

果更明显,提示二者配伍能协同抗 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激损伤。神经细胞的突触可塑性与学习记忆关系密切,其间接反映了整个神经网络的可塑性,是 AD 患者学习记忆渐进性损害并最终导致痴呆的直接原因。而细胞分化并长有突起是突触可塑性的主要表现。本实验结果显示 TSG 和 TEN 配伍组能显著提高 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的细胞分化率,并且比单用组效果更明显,提示二者配伍能协同改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的突触可塑性。本实验结果显示 TSG 和 TEN 配伍组能显著改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞损伤并具有明显的协同作用,其作用机制可能与改善胆碱能系统损伤、抗氧化应激、改善突触可塑性损伤有关,且 TSG 的作用优于 TEN。

参考文献

- [1] 林 丽,王 平.补肾化痰益智法对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的影响及机制[J].华中科技大学学报(医学版),2017,46(5): 559-562.
- [2] 王 澍,张 雪,马樱芮,等.补肾化痰益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(7):212-216.
- [3] 李 林.二苯乙烯苷(泰思胶囊)治疗阿尔茨海默病的研究[J].神经药理学报,2017,7(2):43-44.
- [4] 刘 莹,刘 莉,关慧波.远志皂苷防治阿尔茨海默病作用机理研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(2):148-151.
- [5] 张运辉,伍大华,袁春云,等.二苯乙烯苷和三七总皂苷配伍对 $A\beta_{25-35}$ 致 PC12 细胞损伤影响的研究[J].湖南中医药大学学报,2015,35(9):20-22.
- [6] 徐 飞,王玉珏,张可兴,等.头穴丛刺针法对 $A\beta_{1-42}$ 致阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及胆碱能系统的影响[J].中国药物依赖性杂志,2018,27(3):202-205.
- [7] 张 蝶.地黄饮子对 APP/PS1 小鼠突触功能及胆碱能系统的保护机制[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [8] 余 盈,于 罡,何 蔚.欧前胡素对 $A\beta_{1-42}$ 致阿尔茨海默病模型小鼠海马组织氧化应激反应的影响[J].天然产物研究与开发,2018,30(8):1423-1426.
- [9] 隗永健,于淑花,冯瑞雪,等.丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者氧化应激反应的影响[J].中国民康医学,2019,31(4): 23-25.
- [10] 谭 雪,高 莉,任 佳,等.突触可塑性对阿尔茨海默病影响的研究进展[J].中国医药导报,2019,16(9):52-55.
- [11] 张 帆,钟斯然,杨斯漫,等.关于阿尔茨海默症的突触可塑性改变和中药治疗研究进展[J].中华中医药学刊,2019,37(1):130-132.
- [12] LEE S H, LUTZ D, MOSSALAM M, et al. Presenilins regulate synaptic plasticity and mitochondrial calcium homeostasis in the hippocampal mossy fiber pathway[J]. Neurodegeneration, 2017,12(1): 48-63.

(本文编辑 杨 瑛)