

柏子仁甙对阿尔茨海默病模型大鼠的行为改善作用及其相关作用机制

索金红¹, 牟海军², 刘晓娟¹, 姚福祥^{1*}, 杨文广³

(1. 通辽职业学院, 内蒙古 通辽 028000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院呼吸科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000;
3. 内蒙古通辽市医院药剂科, 内蒙古 通辽 028000)

【摘要】 目的 研究柏子仁甙(semen platycladi saponins, SPS)对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型鼠海马氧化应激反应的影响,进一步探讨SPS对AD模型鼠的神经保护机制。**方法** 将大鼠分为正常对照组、模型组和SPS干预组,模型组和SPS干预组应用 β 淀粉样蛋白1-42(β -amyloid 1-42, A β_{1-42})于大鼠双侧海马注射制作AD动物模型。模型成功后,正常对照组和模型组给予生理盐水5 mL+羧甲基纤维素钠(500 mg/kg)灌胃,持续30 d;SPS干预组每天给予生理盐水5 mL+SPS(300 mg/kg)灌胃,持续30 d,然后应用Morris水迷宫实验测定模型鼠的学习与记忆功能,应用生物化学方法检测SPS对模型鼠海马脑组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的影响。应用Western blotting印迹技术观察AD模型鼠海马Bcl-2、survivin、Fas、Bax、caspase-3蛋白及mRNA的表达。**结果** 模型组搜索时间与另外两组相比延长($P < 0.01$);搜索距离百分比降低($P < 0.01$);SPS干预组较正常对照组搜索时间明显延长($P < 0.01$)、搜索距离百分比明显降低($P < 0.01$)。SPS干预组MDA较模型组明显减低($P < 0.01$),但较正常对照组升高($P < 0.01$);SPS干预组SOD、GSH较模型组明显升高($P < 0.01$),但较正常对照组降低($P < 0.01$)。SPS干预组较模型组Bcl-2和survivin明显升高($P < 0.01$),但较正常对照组降低($P < 0.05$);SPS干预组较模型组Fas、Bax、caspase-3明显降低($P < 0.01$),但较正常对照组升高($P < 0.05$)。**结论** SPS可以通过抑制AD模型鼠海马氧化应激反应,提高抗氧化系统活性,从而改善AD模型鼠的认知功能,对AD模型鼠具有神经保护作用。

【关键词】 阿尔茨海默病;柏子仁甙;丙二醛;超氧化物歧化酶;谷胱甘肽

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 06-0084-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.06.015

Improving effect and mechanism of Chinese arborvitae glycosides on the behavior of rat model of Alzheimer's disease

SUO Jinhong¹, MOU Haijun², LIU Xiaojuan¹, YAO Fuxiang^{1*}, YANG Wenguang³

(1. Tongliao Vocational College, Inner Mongolia, Tongliao 028000, China; 2. Department of Respiratory Diseases, Third Affiliated Hospital, Qiqihar Medical College, Qiqihaer 161000; 3. Department of Pharmacy, Tongliao Hospital, Inner Mongolia, Tongliao 028000)

【Abstract】 Objective To study the influence of semen platycladi saponins on oxidative stress response of

[作者简介] 索金红(1979—),女,本科,讲师,研究方向:药物分析、中药分析、药理学、药事法规。E-mail:suojinhong163@163.com

[通信作者] 姚福祥(1961—),男,本科,教授,主任药师,研究方向:药理学。E-mail:yxyfx2008@163.com

hippocampus of rat model of Alzheimer's disease (AD), and to explore the neuroprotective mechanism of semen platycladi saponins (SPS) on AD model rats. **Methods** Sixty SPF 24-week old female Wistar rats were divided into three groups: the normal control group, AD model group, and SPS intervention group. The rats of AD model group and SPS group were injected with $A\beta_{1-42}$ in bilateral hippocampi to produce AD animal models. After the successful establishment of AD model, the AD model group and the normal control group received 5 mL saline sodium with carboxymethyl cellulose (500 mg/kg) orally, daily for 30 days. The SPS group received orally 5 mL normal saline with 300 mg/kg SPS daily for 30 days. The learning and memory function of the rats were assessed by Morris water maze test, and the levels of MDA, SOD and GSH in the hippocampal tissues of model rats were detected with biochemistry. The expressions of Bcl-2, survivin, Fas, Bax, caspase-3 proteins and mRNA in the hippocampi of AD model rats were detected by western blotting. **Results** Compared with the control group and SPS group, the rats in AD model group displayed a longer search time and shorter percentage of search distance ($P < 0.01$). There was a longer search time and lower percentage of search distance of the SPS groups than the control group ($P < 0.01$). The positioning experiment showed that rats in the control group learned to find the platform within 2.1 days, indicating that the latency was rapidly decreased. MDA in the SPS intervention group was significantly decreased than in the AD model group ($P < 0.01$), but increased than the normal control group ($P < 0.01$). The expressions of SOD and GSH were significantly increased in the SPS group than the model group ($P < 0.01$). The expressions of Bcl-2 and survivin were significantly increased in the SPS group than the model group ($P < 0.01$), but lower than the normal control group ($P < 0.05$). The expressions of Fas, Bax and caspase-3 were decreased in the SPS intervention group ($P < 0.01$), but increased than the normal control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Semen platycladi saponins can protect the neurons and improve the cognition function of AD model rats by inhibiting oxidative stress response and enhancing the antioxidant mechanism in the hippocampus.

[Key words] Alzheimer's disease; semen platycladi saponins; malondialdehyde; superoxide dismutase; glutathione

柏子仁为柏科植物侧柏的种仁,具有养心气,润肾燥,益智宁神;烧沥,泽头发,治疥癣的功效^[1]。近年来研究表明,柏子仁含柏子仁甙、柏木醇、双萜类成分,还含脂肪油约 14%,并含少量挥发油、皂苷、维生素 A 和蛋白质等,脂肪油的主要成分为不饱和脂肪酸,占 62.39%^[2]。因此无论是祖国医学理论还是现代医学研究均提示柏子仁有促进学习记忆的作用。但是柏子仁是否对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)有治疗和预防作用以及治疗和预防的分子机制是什么,目前还未见文献报道,因此需要进一步探索,为传统医药的深入开发利用提供理论基础。本研究的目的是通过 Wistar 大鼠双侧大脑海马注射 $A\beta_{1-42}$ 建立 AD 动物模型,着重探讨 SPS 对 AD 模型鼠认知功能及海马组织氧化性损伤与抗氧化作用的影响,进一步阐明 SPS 对 AD 的神经保护作用机制和神经保护作用效果。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雌性 Wistar 大鼠 60 只,24 周龄,体重 (300 ± 20) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011],实验在通辽职业

学院实验中心及合约协作单位医学院完成[SYXK(蒙)2016-0003]。所有使用的动物依照国家实验动物使用的相关规定获得学校实验动物伦理委员会的批准(伦理审查证号 2017002)。所有大鼠先用 Morris 水迷宫实验初筛,去除先天痴呆、体力差、游泳姿势不良、视力困难者,剩下的即为合格大鼠,所有合格大鼠按照自然条件喂养,给予充足的食物和水,动物在实验动物房中笼养,每笼 3 只,实验室保证良好的通风及湿度,室温保持在 23℃。

1.2 主要试剂及仪器

超氧化物歧化酶试剂盒(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶试剂盒(GSH)、丙二醛试剂盒(MDA)(南京建成生物工程研究所,批号:20160829,20160801,20160801);UV754 紫外可见分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司);蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(武汉博士德);Bcl-2、survivin、Bax、Fas、caspase-3(武汉博士德);二抗(武汉博士德);5082 型酶标仪(TECAN);Bio-Rad Model 785 型电转移仪。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

选取 20 只经 Morris 水迷宫实验筛选的正常无

痴呆合格大鼠为正常对照组,将每只大鼠放于鼠脑立体定位仪上,双侧海马穿刺,每侧各一次性注入生理盐水 5 μ L,穿刺坐标为(以 Bregma 点为 0 点, AP 3.0 mm, ML 2.0 mm, DV 2.9 mm),另选取 50 只合格大鼠,将每只大鼠放于鼠脑立体定位仪上,双侧海马穿刺,穿刺坐标为(以 Bregma 点为 0 点, AP 3.0 mm, ML 2.0 mm, DV 2.9 mm),双侧海马各一次性注射凝聚态 A β 1 425 μ L,术后 1 周将 50 只大鼠应用 Morris 水迷宫实验筛选 AD 模型大鼠 40 只(选定标准为以正常对照组大鼠逃避潜伏期平均值的 95% 可信区间上限值为标准,将超出上限值者确定为 AD 模型造模成功)。将造模成功的 AD 模型大鼠随机分为模型组和 SPS 干预组,每组 20 只。正常对照组和模型组给予生理盐水 5 mL + 羧甲基纤维素钠(500 mg/kg)灌胃,持续 30 d,SPS 干预组每天给予生理盐水 5 mL + SPS(300 mg/kg)灌胃^[3],持续 30 d,每天喂养饮食及饲养条件与造模前一样,30 d 后进行水迷宫实验,然后断头取脑(含海马)进行实验。

1.3.2 学习记忆能力测试^[4]

用药 30 d 后,全部 60 只大鼠进行 Morris 水迷宫实验,测定大鼠的空间学习和记忆能力。水迷宫测试房间保持安静、清洁,整个测试期间,实验环境保持恒定。Morris 水迷宫直径 120 cm,高 60 cm,水深 25 cm(高出站台 1 cm),水温控制在 22℃~26℃,设置 4 个象限,站台置于第 3 象限。池壁、水及平台均用墨汁染黑不见水下平台。迷宫上方安装摄像头,采集图像输入计算机。

1.3.3 海马组织 MDA、GSH 含量及 SOD 活力测定^[5]

将正常对照组、模型组、SPS 干预组全部 60 只大鼠用 20% 的水合氯醛腹腔注射麻醉后,迅速断头取出完整大脑。将大鼠脑置冰盘上,于解剖显微镜下仔细剥除脑膜,沿中线胼胝体切成两半,将半脑翻过,从腹侧面掀开大脑皮层,暴露靠近小脑侧的里面月牙状组织,即为海马,用弯镊取出。保留海马组织,用滤纸吸干水分,天平称重,然后加组织重量 9 倍的 4℃ 生理盐水,制成组织匀浆液,冷冻离心机 2500 r/min 离心 10 min,取离心后的上清液用生理盐水按 1:9 稀释成 1% 的海马组织匀浆溶液。将准备好的海马组织上清液取样,放在 95℃ 水浴箱中 40 min,然后放入离心机中

3500 r/min 离心 10 min,取离心后的上清液,测各管吸光度。含量测定(nmol/mgprot) = (测定管吸光度 - 空白管吸光度) ÷ (标准管吸光度 - 空白管吸光度) × 标准管浓度(nmol/mL) ÷ 蛋白含量(mgprot/mL)。SOD 活力(U/mgprot) = (对照管吸光度 - 测定管吸光度) ÷ (对照管吸光度 × 50%) × 反应液总体积 ÷ 取样量(mL) ÷ 蛋白含量(mgprot/mL)。

1.3.4 Western Blotting

将 3 组大鼠海马组织从液氮罐中取出,取出的 3 组海马组织块先用冷 PBS 洗涤 3 次,去除血污,剪成小块放在匀浆器中,加入细胞裂解液,冰上放置 30 min,4℃ 15 000 r/min 5 min 离心,得到的上清为蛋白样品,然后应用 BCA 法检测样本蛋白浓度。电泳及电转、抗体检测,严格按照试剂盒说明步骤进行。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件,正态分布计量资料用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组之间实验潜伏期、象限搜索时间、象限搜索距离、MDA、GSH 含量和 SOD 活性、PCR 相对扩增倍数和 Western blotting 相对光密度值比较用方差分析,两两比较用 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫实验结果

模型组所有大鼠在 5 d 内学会寻找平台,潜伏期较正常对照组和 SPS 干预组明显延长($P < 0.01$)。模型组搜索时间较正常对照组、SPS 组搜索时间明显延长;模型组搜索距离百分比较正常对照组、SPS 干预组搜索距离百分比明显降低($P < 0.01$);SPS 干预组较正常对照组搜索时间明显延长,SPS 干预组较正常对照组搜索距离百分比明显降低($P < 0.01$)(见表 1)。

2.2 3 组大鼠海马 MDA、GSH 含量及 SOD 活力的比较

3 组大鼠海马 MDA、GSH 含量及 SOD 活力的比较见表 2,SPS 干预组 MDA 含量明显低于模型组,而高于正常对照组($P < 0.01$);GSH 含量 SPS 干预组明显高于模型组,低于正常对照组($P < 0.01$);SOD 活力 SPS 干预组明显高于模型组,低于正常对照组($P < 0.01$)。

表 13 组大鼠 Morris 水迷宫实验结果比较

Tab. 1Comparison of the results of Morris water maze test in the 3 groups of rats

组别 Groups	实验潜伏期(s) Experiment incubation period	象限搜索时间(s) Quadrant search time	象限搜索距离(%) Quadrant search distance
正常对照组 Normal control group	18. 29 ± 6. 17	24. 58 ± 5. 47	62. 21 ± 16. 27
模型组 Model group	52. 36 ± 17. 24 ^{ab}	58. 62 ± 12. 41 ^{ab}	27. 63 ± 7. 24 ^{ab}
SPS 干预组 SPS intervention group	31. 72 ± 11. 18 ^a	36. 53 ± 8. 27 ^a	48. 34 ± 12. 61 ^a

注:与正常对照组比较,^a $P < 0. 01$;与 SPS 干预组比较,^b $P < 0. 01$ 。
Note. Compared with the normal control group,^a $P < 0. 01$. Compared with the SPS intervention group,^b $P < 0. 01$.

表 23 组大鼠海马 MDA、GSH 含量及 SOD 活力的比较

Tab. 2Comparison of the content of MDA, GSH and SOD activity in the hippocampus of the rats

组别 Groups	MDA 含量 (nmol/mgprot)	GSH 含量 (nmol/mgprot)	SOD 活力 (U/mgprot)
正常对照组 Normal control group	2. 48 ± 0. 27	1. 88 ± 0. 57	70. 17 ± 9. 65
模型组 Model group	5. 69 ± 0. 82 ^{ab}	0. 82 ± 0. 15 ^{ab}	46. 68 ± 7. 14 ^{ab}
SPS 干预组 SPS intervention group	3. 16 ± 0. 52 ^a	1. 53 ± 0. 46 ^a	58. 32 ± 8. 52 ^a

注:与正常对照组比较,^a $P < 0. 01$;与 SPS 干预组比较,^b $P < 0. 01$ 。
Note. Compared with the normal control group,^a $P < 0. 01$. Compared with the SPS intervention group,^b $P < 0. 01$.

表 33 组大鼠海马组织凋亡相关因子蛋白表达比较(相对光密度)

Tab. 3Comparison of the expression of apoptosis-related factor proteins in the hippocampus of the rats (relative optical density)

组别 Groups	Bcl-2	Survivin	Bax	Fas	Caspase-3
对照组 Normal control group	357. 62 ± 68. 45	319. 68 ± 61. 83	38. 48 ± 5. 62	57. 78 ± 7. 19	116. 58 ± 17. 87
SPS 干预组 SPS intervention group	268. 37 ± 46. 79 ^{ab}	212. 19 ± 42. 13 ^{ab}	72. 64 ± 9. 83 ^{ab}	79. 13 ± 9. 54 ^{ab}	163. 72 ± 27. 38 ^{ab}
模型组 Model group	124. 93 ± 23. 32 ^a	87. 61 ± 10. 27 ^a	105. 39 ± 16. 68 ^a	114. 26 ± 17. 44 ^a	257. 84 ± 42. 59 ^a

注:与正常对照组比较,^a $P < 0. 01$;与 SPS 干预组比较,^b $P < 0. 01$ 。
Note. Compared with the normal control group,^a $P < 0. 01$. Compared with the SPS intervention group,^b $P < 0. 01$.

2.3 3 组大鼠海马 Bcl-2、Survivin、Bax、Fas、Caspase-3 蛋白的表达

SPS 干预组 Bcl-2 蛋白表达较模型组上升,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$);同时与对照组比较 Bcl-2 蛋白表达下降($P < 0. 05$),而模型组较对照组明显下降,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$)。SPS 干预组 survivin 蛋白表达较模型组上升,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$);同时与对照组比较 survivin 蛋白表达下降($P < 0. 05$),而模型组较对照组明显下降,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$)。SPS 干预组 Bax 蛋白表达较模型组下降,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$);同时与对照组比较 Bax 蛋白表达上升($P < 0. 05$),而模型组较对照组明显上升,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$)。SPS 干预组 Fas 蛋白表达较模型组下降,两者比较差异有

显著性($P < 0. 01$);同时与对照组比较 Fas 蛋白表达上升($P < 0. 05$),而模型组较对照组明显上升,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$)。SPS 干预组 caspase-3 蛋白表达较模型组下降,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$);同时与对照组比较 caspase-3 蛋白表达上升($P < 0. 05$),而模型组较对照组明显上升,两者比较差异有显著性($P < 0. 01$)(见表 3 和图 1)。

3 讨论

AD 模型组搜索时间较正常对照组明显延长,两组比较具有明显的统计学差异。其表现主要体现在学习记忆功能的损害,与临床上阿尔茨海默病病人的表现相符,结合我们应用的 Aβ1-42 注射模型说明 Aβ 损害是阿尔茨海默病发病的主要机制,

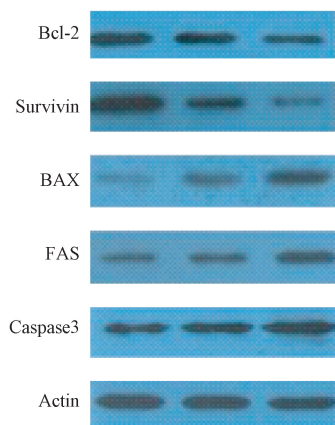


图1 SPS对模型鼠海马Bcl-2、Survivin、Bax、Fas、Caspase-3蛋白表达的影响

Fig.1 Effect of SPS on the expression of Bcl-2, survivin, Bax, Fas and caspase-3 proteins in the hippocampus of model rats

也进一步说明此模型可以作为探索AD病因、寻找AD治疗药物较理想的模型。因此我们采取此模型是符合阿尔茨海默病的发病机制并且其临床表现也符合人类AD的临床表现,为我们下一步的实验奠定了可靠的模型基础。在我们的实验中还发现,进行Morris水迷宫试验测试中比较具有统计学差异,这也说明SPS对阿尔茨海默病模型鼠的认知功能具有保护作用。余正文等^[6-8]通过活性筛选发现,柏子仁石油醚提取物对鸡胚背根神经节突起的生长有轻度促生长作用。这些物质的促生长作用有两种可能性:一是促进神经生长因子NGF的合成、分泌及释氧化应激反应对神经元具有直接的毒性作用。由于AD患者中内源性氧化作用增强,而内源性和外源性的抗氧化作用减弱,加上中枢神经系统丰富的脂质成分,因此神经元细胞膜极易遭受自由基的损伤,导致膜的结构破坏和几种乙醛产物的产生;同时自由基的几种成分,特别是羟自由基可以直接破坏核酸,导致染色体的断裂、底物的改变,进而导致蛋白质的变性;此外自由基也可以直接破坏线粒体呼吸链,导致线粒体的变性。这三种因素导致神经元的凋亡甚至是死亡,这可能是导致AD患者神经元丢失的原因。另外氧化应激还与其他致病因素协同作用进一步加重AD的病理过程。

本研究发现,SPS干预组MAD的含量与模型组比较明显降低,说明SPS具有抑制氧化应激反应的能力,从而进一步抑制活性自由基的产生。由于自由基生成减少,由自由基直接造成的神经元细胞膜、DNA的直接损伤以及线粒体呼吸链的损伤会明

显减少,神经元的凋亡必然减少,从而发挥其神经元保护作用。本研究还发现SPS干预组GSH的含量和SOD活力均较模型组明显升高,这进一步说明SPS不仅可以通过调节自由基的代谢,也同时可以调节氧化还原反应,加速自由基的清除,减少自由基在神经元内的蓄积,从而对AD模型鼠的海马神经元具有保护作用。但是SPS是直接从基因水平调节氧化应激及抗氧化系统的蛋白质代谢还是间接的作用尚不清楚。笔者推测SPS的作用机制如下:由于SPS促进神经生长因子NGF合成、分泌及释放,且其具有神经生长因子功能,能在基因水平促进抗氧化系统蛋白质的合成,从而促进清除自由基,其亦可通过促进线粒体呼吸链相关蛋白质的合成抑制自由基产生;SPS具有拮抗神经炎症的作用,可减轻神经元损害^[9-10]。

在我们的实验中发现,SPS组海马组织Bax、Fas、caspase-3的表达较模型组比较明显降低,两者比较具有统计学意义,说明SPS具有拮抗凋亡的作用,并且细胞内途径和细胞外途径均可以部分拮抗,同时在我们的实验中也发现SPS组海马survivin和Bcl-2的表达明显升高,说明SPS还有促进拮抗凋亡机制的作用。有研究发现^[11]在新生小猪低氧缺血模型中SPS在10 mg/d应用时可以明显减少神经元细胞凋亡。有研究发现^[12]SPS可以明显减少脑梗死体积百分比,且在海马和皮层单位面积TUNEL阳性细胞的数目明显减少,虽然这两个实验是在缺血中发现的直接证据,也与我们的实验结果基本吻合,也从另外一个角度证实了SPS抗神经元凋亡的效果。SPS调节凋亡是从阻止凋亡通路和激活抗凋亡通路发挥双重作用,但是SPS抗凋亡的具体机制不是很清楚,推测可能与以下机制有关,一是拮抗海马神经元的氧化应激反应,提高抗氧化系统的活性,这在我们前面的实验中已经被证实;二是SPS可以抑制凋亡相关基因的表达^[13];三是调节电压门控钙通道和兴奋性谷氨酸受体,减轻细胞凋亡信号的触发因素^[14];四是直接抑制APP的合成;五是抑制了乙酰胆碱酯酶的活性。但是在我们的实验中也发现,SPS组海马组织Bax、Fas、caspase-3的表达与正常对照组比较仍然是较高,survivin和Bcl-2的表达较正常对照组低,这说明AD发病机制中神经元的凋亡是一个多途径,多因素的结果,SPS还不能完全拮抗凋亡在AD发病中的作用,这指导

(下转第95页)

- injection of chloral hydrate causes intra-abdominal adhesions and unilateral testicular atrophy in golden Syrian hamsters [J]. Life Sci, 1992, 51(1): 29–35.
- [11] Fregosi RF, Luo Z, Iizuka M. GABAA receptors mediate postnatal depression of respiratory frequency by barbiturates [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2004, 140(3): 219–230.
- [12] Hurlé MA, Dierssen MM, Flórez J. Mechanism of the respiratory action of pentobarbital at the medullary and pontine levels [J]. Eur J Pharmacol, 1986, 125(2): 225–232.
- [13] Wade JG, Stevens WC. Isoflurane: an anesthetic for the eighties? [J]. Anesth Analg, 1981, 60(9):666–682.
- [14] 王德军, 林琳, 陈民利, 等. 不同麻醉方法对大鼠血气电解质及能量代谢的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(8): 51–54.
- [15] 姜琳, 王琛, 覃琴, 等. 异氟烷预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 复旦学报(医学版), 2008, 35(4): 539–542,547.
- [16] 邱焱, 董斌, 蔡晓岚. 异氟烷预处理对脑缺血大鼠脑保护作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1099–1102.
- [17] 王旭东, 卢雅立, 王飞, 等. 七氟烷和异氟烷对肝脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2008, 29(1): 30–33.
- [18] 张素品. 异氟烷/七氟烷预处理及后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 天津医科大学, 2009.
- [19] 郭宇, 张伟国, 方靖琴, 等. 小动物磁共振成像中不同麻醉方式的比较性研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4774–4776.

[收稿日期]2017–10–26

(上接第 88 页)

我们在临床应用中,要联合用药。同时我们实验中难以选择一个特异性的凋亡阻滞剂进行对照来进一步评价,需要在下一步实验中进一步完善。

因此,氧化应激反应的增强和抗氧化应激反应系统的减弱必然参与了阿尔茨海默病的发病机制,并且贯穿其发病与发展的整个过程,SPS 在阿尔茨海默病模型鼠中表现出了较好的抗氧化应激反应的作用,这必将为 AD 的治疗带来新的希望,同时也必将扩展祖国医学的深入开发利用。

参考文献:

- [1] 马建革,赵虎彪,胡志明,等. 柏子仁化学成分、药理活性及临床应用的研究进展 [J]. 中国食品工业,2012, 14(3): 66–67.
- [2] 陈宏恩,王飞,任菲菲,等. 清脑复神液临床应用与实验研究进展 [J]. 湖南中医杂志,2014, 30(3): 166–168.
- [3] 肖韦华. 柏子仁改善睡眠有效成份及其与酸枣仁油联合作用的研究 [D]. 中国农业大学,2007.
- [4] 程玥,陈淑娴,张雪,等. 生慧汤对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响 [J]. 中成药,2015, 37(12): 2579–2584.
- [5] 熊爱华,王欣,吕俊华. 红外频谱照射与超低频电磁场处理水对 D-半乳糖致大鼠学习记忆障碍模型的改善作用 [J]. 中国老年学杂志,2017, 37(22): 5559–5562.
- [6] 王喜习,刘建利. 柏子仁研究进展 [J]. 中药材,2007, 30(2): 244–247.
- [7] 王爱梅. 柏子仁水提物抗抑郁作用的实验研究 [J]. 光明中医,2016, 31(11): 1559–1560.
- [8] 余正文,杨小生,范明. 柏子仁促鸡胚背根神经节生长活性成分研究 [J]. 中草药,2005,36(1): 28–29
- [9] 王宁. 柏子仁研究进展 [J]. 生物技术世界, 2015, 93(8): 249.
- [10] 刘博,魏雅蕾,李广雷,等. 柏子仁的化学成分研究进展 [C]. 中华中医药学会中药化学分会第九届学术年会论文集(第一册), 2014: 3.
- [11] 姜珊珊,闫立地,李廷利,等. 养心安神药与重镇安神药对失眠大鼠睡眠时相影响的比较研究 [J]. 世界科学技术–中医药现代化, 2010, 12(3): 405–408.
- [12] 梁凤银,王宁,雷华平,等. 柏子仁提取物在线虫模型上的抗 AD 作用研究 [C]. 国际神经病学中山高峰论坛暨中新帕金森病与运动障碍疾病诊疗新进展研讨会, 2012: 89–89.
- [13] 吕宣新,吕迪阳,周绍华. 天王补心丹的临床应用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 763–764.
- [14] 梁凤银,王宁,刘海滨,等. 柏子仁提取物 BSPO 抗 AD 活性及作用机制研究 [C]. 中华医学会全国神经病学学术会议, 2013: 195–196.

[收稿日期]2017–01–17