

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.043

• 专论与综述 •

RAGE 与阿尔茨海默病关系的研究进展*

杜欢 郭茂娟 姜希娟[△] 王一婧 胡先同

(天津中医药大学 天津 300193)

摘要: 阿尔茨海默病属于神经系统退行性疾病,该类疾病给社会和家庭带来了沉重的负担,且目前尚无一疗效突破性药物,已经成为一个严重的社会问题和经济问题。 $A\beta$ 是阿尔茨海默病的重要发病机制之一,通过多种途径介导神经损伤,其中与细胞表面的结合位点结合而引发的病理损害成为当今的前沿认识。一方面,它们可以使 $A\beta$ 聚集,造成细胞膜的直接损伤;另一方面,它们可以以受体的形式,参与细胞内的信号传导;另外,还可以激活细胞内吞作用,通过溶酶体途径造成细胞损伤。关于与 $A\beta$ 结合的细胞表面结合位点,晚期糖基化终末产物受体备受瞩目。它是一种多功能受体,属于细胞表面免疫球蛋白家族成员,在神经元、小胶质细胞以及血管内皮细胞上都有表达, $A\beta$ 是它的配体之一。研究已证实,它与 $A\beta$ 相互作用,通过激活细胞内不同的信号通路,对阿尔茨海默病的发生发展发挥重要作用。随着对它的不断深入研究,有望在防治退行性疾病方面产生新的治疗策略与措施。

关键词: 阿尔茨海默病;晚期糖基化终末产物受体;研究进展

中图分类号: R592, R749.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)14-2773-03

Research progress of Receptor for Advanced Glycation Endproducts
in Alzheimer's Disease*DU Huan, GUO Mao-juan, JIANG Xi-juan[△], WANG Yi-jing, HU Xian-tong

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease belongs to neurodegenerative diseases, which has brought a heavy burden to society and family, and currently there is not effect medicine, so it has become a serious social and economic problem. It was shown $A\beta$ as a key pathogenic entity in neuronal dysfunction and neuropathologic changes of Alzheimer's disease. Several mechanisms could potentially target $A\beta$ to cellular element. In this regard, cell surface-binding sites are logical to consider for multiple reasons: for one thing, their capacity to concentrate $A\beta$ at the plasma membrane, where it could directly damage membranes; for another thing, the possibility that they could function as receptors which engage in intracellular signaling mechanisms; and finally their ability to trigger endocytosis, potentially concentrating toxic species in the endolysosomal pathway where disruption of lysosomal integrity could induce severe cellular damage. We have focused our attention on Receptor for advanced glycation endproducts, a multiligand receptor in the immunoglobulin superfamily, binds a broad repertoire of ligands, including $A\beta$. In the CNS, it can be expressed on neurons, microglia, and endothelial cells. It was shown that the interaction of $A\beta$ with receptor for advanced glycation endproducts can contribute to activate various cell signaling pathways in the pathogenesis of Alzheimer's disease. The review focuses on our current knowledge of receptor for advanced glycation endproducts pathways and new treatment strategies based on Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease; Receptor for advanced glycation endproducts; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R592, R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2773-03

阿尔茨海默病(AD)是一种以记忆力下降和认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病,以形成细胞外淀粉样斑块,细胞内神经原纤维缠结(NFT)以及神经性炎症反应为主要病理改变^[1]。 β 淀粉样蛋白($A\beta$)不仅是淀粉样斑块的主要化学成分,而且可以导致神经元功能障碍和其它神经病理损伤。但是近来大量研究表明,在 AD 早期阶段,即 $A\beta$ 在神经细胞外沉积之前,就出现了学习记忆能力减退等临床症状,同时发现脑内神

经元突触大量丢失,提示在 AD 的早期, $A\beta$ 通过与细胞表面的结合位点结合,激活相应的细胞内信号通路,最终通过氧化应激、神经元毒性、神经性炎症反应等级联反应造成神经功能障碍^[2]。其中晚期糖基化终末产物受体 (Receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)作为 $A\beta$ 细胞表面的结合位点,具有以下重要特征倍受瞩目:①在 AD 脑内病变区域,尤其是 $A\beta$ 沉积处,RAGE 的表达显著升高;② RAGE 与 $A\beta$ 结合后并

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81303088)

作者简介:杜欢(1982-),女,博士,讲师,主要研究方向:中医药防治 AD 的机制研究,

电话:022-59596287, E-mail: duhuan0420@163.com

[△] 通讯作者:姜希娟, E-mail: xijuanjiang@foxmail.com

(收稿日期:2013-08-30 接受日期:2013-09-22)

不会加速它的清除或者降解,而是通过细胞内信号转导机制发挥生物学效应。因此,RAGE 成为防治 AD 发生发展的关键靶点。

目前关于 AD 发病机制主要涉及到: $A\beta$ 蛋白的损伤作用、神经性炎症反应,主要涉及的靶细胞有神经元、小胶质细胞、血管内皮细胞等,RAGE 通过直接或间接的调控发挥作用。这些证据大多来自于 RAGE 与 AD 之间的密切联系的研究结果。因此,RAGE 成为 AD 药物治疗的潜在靶点。下面就 AD 的发病机制方面,阐述 RAGE 对 AD 的影响。

1 RAGE 与 $A\beta$ 的结合

1992 年,Neeper 首次发现 RAGE 蛋白,属于细胞表面免疫球蛋白家族成员,它的染色体编码位置在 MHC 级 III 区 6p21.3。由 404 个氨基酸组成,包含三个免疫球蛋白区(一个 V 型区域和两个 C 型区域),一个跨膜区和一个具有 43 个氨基酸组成的胞内区。研究资料显示,与 RAGE 结合的配体有: $A\beta$ 、高度糖基化终产物修饰蛋白、神经轴突生长因子/高速泳动族盒蛋白、S100/钙粒蛋白、淀粉 p 肽以及甲状腺素转移酶等^[3]。其中 RAGE 与 $A\beta$ 结合的 Kd 值为 52.2 ± 14.6 nM。寡聚体的 $A\beta$ 与 RAGE 结合后,导致细胞功能障碍和分子紊乱,在 AD 的发病机制中发挥重要作用^[4-5],通过表面等离子共振发现可溶性 RAGE(sRAGE)与寡聚体的 $A\beta$ 具有高度亲和力,其 Kd 值为 17 nM,因此 sRAGE 可以竞争性的抑制 RAGE 与 $A\beta$ 的结合,另外,高度糖基化终产物—白蛋白和神经轴突生长因子也具有同样的作用。

RAGE 除了可以与 $A\beta$ 的结合外,还具有一个重要特征就是 RAGE 可以激活多种细胞信号通路参与 AD 的发病机制。在 AD 转基因动物模型研究发现:APP/RAGE 转基因小鼠通过 CREB 磷酸化,MAP 激酶(包括 Erk1/2 和 p38)的激活影响神经元突触的可塑性,在 3-5 个月 APP/RAGE 转基因小鼠主要表现为细胞压力增高、核转录因子(NF- κ B)的激活和 IL-6 的过表达,在 8-10 个月的模型小鼠主要表现为严重的细胞毒性作用^[6]。此外,在体外 PC12 细胞实验研究表明,RAGE 通过 $A\beta$ 引起的氧化应激途径,导致细胞损伤。总之,在 AD 的不同病理过程,不同发病机制,RAGE 可以通过激活各种信号通路参与细胞活动。

2 RAGE 对神经性炎症反应的影响

CNS 被认为是“特异性免疫器官(immune privileged)”,许多神经变性疾病包括 AD 都有神经性炎症的发生^[7]。AD 的三个基本病理元素: $A\beta$ 沉积、NFT 形成以及神经性炎症^[8]。神经性炎症的发生进一步诱导 $A\beta$ 沉积和 NFT 形成^[9], $A\beta$ 沉积和 NFT 形成又导致免疫反应和炎症损伤。一旦这个级联反应发生,就有可能迅速而不可逆的激活这个正反馈调节。

近年来研究发现,RAGE 与 $A\beta$ 结合后通过神经性炎症反应途径,导致 AD 神经功能障碍。最近的研究表明:脑微血管内皮细胞 RAGE 通过与 $A\beta$ 结合,诱导基质金属蛋白酶-2 的表达,以及 AD 神经性炎症反应的发生^[10]。在 AD 患者脑组织分离出的内皮细胞研究显示,通过 RAGE- $A\beta$ 相互作用,可以诱导血小板源内皮细胞粘附分子-1 参与 AD 炎症反应^[11]。类似的

研究结果还有:RAGE- $A\beta$ 相互作用,导致血管内皮细胞血管细胞粘附分子-1、趋化因子受体 5 的表达,以及炎症反应的发生^[12,13]。因此,使用 RAGE 拮抗剂,可以抑制炎症因子的表达,从抗炎的角度减轻 AD 神经病理损伤。

3 RAGE 对 AD 靶细胞的影响

3.1 RAGE 对靶细胞—神经元的影响

在正常成人脑组织中,只有少量的皮质神经元存在 RAGE 表达。但是在 AD, RAGE 的表达明显升高,并且分布更为广泛,尤其在 $A\beta$ 沉积处和 NFT 周围的神经元。Onyange 等^[14]研究发现神经元 RAGE 参与内源性 $A\beta$ 的神经毒性作用。神经元上的 RAGE 与 $A\beta$ 结合,通过刺激 NF- κ B 信号通路诱导巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的释放, M-CSF 进一步可以与小胶质细胞上它的受体 c-fms 结合,诱导细胞的趋化和增值,促进巨噬细胞清道夫受体和 ApoE 的表达,它们共同构成 AD 的神经性炎症级联反应^[15]。

有报道称:给动物体内注射 40 nM $A\beta$ 可以诱导脑实质细胞产生 TNF- α 、IL-6 和血红素氧合酶-1,当使用 sRAGE 或者敲除 RAGE 表达的小鼠则抑制它们的表达^[16]。总之, $A\beta$ 可以通过多种机制发挥神经毒性作用,例如脂类代谢紊乱、线粒体功能障碍、钙超载等。但是神经元上有 RAGE 受体的存在,提示我们在 AD 的早期, $A\beta$ 相对浓度较低的阶段, $A\beta$ 可能已经具有神经元损伤作用。

3.2 RAGE 对靶细胞—小胶质细胞的影响

研究显示,在 AD 脑组织 $A\beta$ 沉积周围有大量激活的小胶质细胞,小胶质细胞 RAGE 表达上调,RAGE 通过激活细胞内信号通路诱导炎症因子的表达,如巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 α)、IL-1 β 、IL-6 和 NO。Lue 等^[17]通过免疫组化方法发现在 AD 脑内海马、海马旁回和前回部位 RAGE 阳性染色的小胶质细胞显著增多,并且发现这种增多的趋势与 AD 病变程度、 $A\beta$ 沉积呈正相关。小胶质细胞 RAGE 蛋白通过与 $A\beta$ 相互作用,可以诱导 ROS 产生、NF- κ B 核转运以及 IL-6、M-CSF 等细胞因子产生,参与细胞多种活动。在 RAGE 拮抗物比如 sRAGE 存在的条件下,可以显著抑制 $A\beta$ 对小胶质细胞的激活、迁移和炎症因子的产生^[18]。

近年来小胶质细胞过表达 RAGE 的 APP/RAGE 转基因小鼠研究发现,炎症因子 TNF- α 、IL-1 表达上调,另外小胶质细胞有向 NFT 和 $A\beta$ 沉积部位转移的趋势^[19]。总之,尽管 $A\beta$ 激活小胶质细胞的机制有多种假说,但是 RAGE 极可能是一个重要的参与者。

3.3 RAGE 对靶细胞—内皮细胞的影响

Donahue 等^[20]研究发现,随着 AD 脑内 RAGE 表达的增高,RAGE 的分布有从神经元向微血管结构转移的趋势。大量研究表明,在 AD 脑内 $A\beta$ 沉积的周围血管有明显的 RAGE 蛋白表达。内皮细胞的 RAGE 参与 $A\beta$ 的转运。RAGE 通过结合摄取血液中 $A\beta$,经内吞和跨膜作用介导其通过血脑屏障(BBB)入脑^[21]。在 AD 患者和 APP 转基因动物模型中均证实,RAGE 在 BBB 的表达明显上调,促使更多的 $A\beta$ 进入脑内,而 $A\beta$ 沉积会进一步刺激 RAGE 的表达增加,形成恶性循环。RAGE 特异性拮抗物可以阻断 $A\beta$ 1-40 和 $A\beta$ 1-42 的转运。同

样,在 RAGE 表达缺陷的转基因小鼠结果显示,脑内 A β 在 BBB 的转运被完全抑制^[16]。

另外,内皮细胞的 RAGE 还参与 A β 引起的脑血管舒缩反应。实验发现,给小鼠注射 A β 1-40 可以降低脑血流量(CBF)。注射 RAGE 拮抗剂可以抑制 A β 引起的 CBF 降低。进一步的实验发现,内皮素-1(ET-1)调控这一病理过程,ET-1A 受体阻断剂 BQ610 可以抑制 A β 引起的 CBF 降低,而 ET-1B 受体阻断剂 BQ788 并没有观察到同样的作用^[16]。

4 RAGE 与 AD 的中医防治

AD 所呈现的临床表现和病机转归属于中医“络病”范畴,临床上从“络脉”的功能特点入手进行论治取得了显著的疗效。络脉渗灌气血、贯通营卫,是经脉气血实施调节与营养的场所。络脉病变导致气血渗灌失常、营养失调、营卫失和、卫气壅滞、化生火毒,进而损伤络脉,在脑之络脉病变则形成“毒损脑络”之病机。李梢等^[22]认为与“络道增生无序,亢变为害”有关,这与 AD 发病过程中 RAGE 的表达失衡不谋而合。针对该病“毒损脑络”的基本病机,通过解毒以祛除毒性损害因素,通络以改善微灌流,畅行气血,恢复脑神的营养。解毒通络使失常运行的营卫调和,创造良好的再生微环境,既可疏散深聚之毒邪,恢复正常之递质代谢,杜绝火毒之内生,又荣养脑神,促进神经元机能的可塑性变化,重建损害之神机。研究显示,一些中药对 RAGE 具有良好的干预作用。例如银杏叶提取物 EGb761 可以降低脑微血管内皮细胞中 RAGE 的表达,使 A β 不能通过 BBB,从而减少脑内 A β 的含量^[23]。中药复方益智汤通过调控脑组织 RAGE 的表达来改善淀粉样蛋白前体蛋白 695 转基因小鼠的学习记忆能力^[24]。因此,从中医角度同样认识到 RAGE 与 AD 的关系密切。

5 小结与展望

综上所述,在 CNS,RAGE 从多个途径介导 A β 引起的神经病理损伤,最终导致 AD 的发生发展。脑内小胶质细胞、BBB 以及神经元的相互作用,激活细胞表面 RAGE,进一步引起氧化应激、神经性炎症反应,以及小胶质细胞的进一步激活,最终导致神经功能障碍。因此,RAGE 是防治 AD 的重要靶点,目前许多研究以干预 RAGE 与 A β 的结合,或者降低 RAGE 的表达可阻断 AD 发展为研究切入点,通过干预 AD 神经性炎症反应过程中炎症信号通路的关键因子,抑制炎症因子的表达,并且作用于相关的靶细胞:神经元、小胶质细胞或内皮细胞,这对于防治 AD 的神经病理损伤作用具有重要意义,也为防治 AD 提供临床依据。

RAGE 不仅在 AD 的发病过程中起着重要的调控作用,在其它神经系统疾病比如帕金森氏病(PD)也可能具有相似的作用,已经有报道在 PD 相关的病变区域,RAGE 的表达明显增高。这些结果提示我们:对 RAGE 与相关配体作用机制的深入研究,利于我们对神经系统疾病的进一步认识,以及对疾病治疗方法的新的探索。

参考文献(References)

- [1] Yankner BA. Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 1996, 16: 921-932
- [2] Chen Xi, Walker DG, Schmidt AM, et al. RAGE: a potential target for A β -mediated cellular perturbation in alzheimer's disease [J]. Current Molecular Medicine, 2007, 7: 735-742
- [3] Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products[J]. Journal of Molecular Medicine, 2005, 83: 876-886
- [4] Deshpande A, Mina E, Glabe C, et al. Different conformations of amyloid beta induce neurotoxicity by distinct mechanisms in human cortical neurons[J]. Journal of Neuroscience, 2006, 26: 6011-6018
- [5] Selkoe DJ. The ups and downs of Abeta [J]. Nature Medicine, 2006, 12: 758-759
- [6] Arancio O, Zhang HP, Chen X, et al. RAGE potentiates A β -induced perturbation of neuronal function in transgenic mice[J]. EMBO Journal, 2004, 23: 4096-4105
- [7] Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, et al. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Arch Medicine Research, 2008, 39: 1-16
- [8] Shafteel SS, Griffin WS, O'Banion MK. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective[J]. Journal of Neuroinflammation, 2008, 5: 7
- [9] Saez TE, Pehar M, Vargas M, et al. Astrocytic nitric oxide triggers hyperphosphorylation in hippocampal neurons [J]. In Vivo, 2004, 18: 275-280
- [10] Huan Du, Pengtao Li, Jun Wang, et al. The interaction of Amyloid β and the receptor for advanced glycation endproducts induces Matrix Metalloproteinase-2 expression in brain endothelial cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32: 141-147
- [11] Ranjit Giri, Yamin Shen, Monique Stins, et al. Amyloid β induced migration of monocytes across human brain endothelial cells involves RAGE and PECAM-1 [J]. American Journal of Physiol Cell Physiol, 2000, 279: C1772-C1781
- [12] Harja E, Bu DX, Hudson BI, et al. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE-/- mice [J]. Journal of Clinic Invest, 2008, 118:183-194
- [13] Man Li, Deshu Shang, Weidong Zhao, et al. Amyloid β interaction with receptor for advanced glycation end products up-regulates brain endothelial CCR5 expression and promotes T cells crossing the blood-brain barrier[J]. The Journal of Immunology, 2009, 182: 5778-5788
- [14] Onyango IG, Tuttle JB and Bennett JP. Altered intracellular signaling and reduced viability of Alzheimer's disease neuronal cybrids is reproduced by beta-amyloid peptide acting through receptor for advanced glycation end products[J]. Mol Cell Neurosci, 2005, 29: 333-343
- [15] Du Yan S, Zhu H, Fu J, et al. Amyloid-beta peptide-receptor for advanced glycation end products interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer's disease[J]. PNAS, 1997, 94: 5296-5301
- [16] Deane R, Du Yan S, Subramanyan RK, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain[J]. Nature Medicine, 2003, 9: 907-913
- [17] Lue LF, Walker DG, Brachova L, et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation end products (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism [J]. Exp Neurol, 2001, 171: 29-45

293-302

- [11] Wellner U, Schubert J, Burk UC, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11: 1487-1195
- [12] Dykxhoorn DM, Wu Y, Xie H, et al. miR-200 enhances mouse breast cancer cell colonization to form distant metastases [J]. PLoS ONE, 2009, 4: e7181
- [13] Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, et al. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121:1373-1385
- [14] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12: 247-256
- [15] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28: 6773-6784
- [16] Kim NH, Kim HS, Li XY, et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cell Biol, 2011, 195:417-433
- [17] Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. J Exp Med, 2011, 208:875-83
- [18] Liu X, Wang C, Chen Z, et al. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines [J]. Biochem J, 2011, 440: 23-31
- [19] Dong P, Kaneuchi M, Watari H, et al. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1[J]. Mol Cancer, 2011, 10:99
- [20] Yang MH, Hsu DS, Wang HW, et al. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12:982-992
- [21] Zhang Z, Liu S, Shi R, et al. miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Cancer Genet, 2011, 204: 486-491
- [22] Yu F, Jiao Y, Zhu Y, et al. MiR-34c down-regulation via DNA methylation promotes self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in breast tumor-initiating cells[J]. J Biol Chem, 2011, 287: 465-473
- [23] Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 35293-35302
- [24] Wang Y, Ngo VN, Marani M, et al. Critical role for transcriptional repressor Snail2 in transformation by oncogenic RAS in colorectal carcinoma cells [J]. Oncogene, 2010, 29:4658-4670
- [25] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells[J]. Cancer Cell, 2009, 15:195-206
- [26] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells[J]. Cancer Cell, 2009, 15:195-206

(上接第 2775 页)

- [18] Pullerits R, Brissert M, Jonsson IM, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via beta2 integrin Mac-1 [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 3898-3907
- [19] Fang Fang, Lih-Fen Lue, shiqiang Yan, et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, A β accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. The FASEB Journal, 2010, 24: 1043-1055
- [20] Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2006, 112: 405-415
- [21] Mackic JB, Stins M, McComb JG, et al. Human blood-brain barrier receptors for Alzheimer's amyloid-beta 1-40. Asymmetrical binding, endocytosis, and transcytosis at the apical side of brain microvascular endothelial cell monolayer [J]. Journal of Clin Invest, 1998, 102: 734-743
- [22] 李梢, 杨宝琴, 王永炎. 新病入络及其证治 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 21(1):7-10
- Li Shao, Yang Bao-qin, Wang Yong-yan. Disease of collaterals and its treatment [J]. Journal of Beijing University of Chinese Medicine, 2004, 21(1):7-10
- [23] Yan FL, Zheng Y, Zhao FD. Effects of ginkgo biloba extract EGb761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia [J]. Acta Neuropathol, 2008, 116(5):529-535
- [24] 张忠, 薛卫国, 白丽敏, 等. 益智汤对 APP695 转基因小鼠行为学及脑组织 LRP-1 和 RAGE 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10):2696-2698
- Zhang Zhong, Xue Wei-guo, Bai Li-min, et al. Effects of Yizhi Decoction on ethology and expressions of brain LRP-1 and RAGE in APP695 transgenic mice [J]. Journal of China traditional Chinese Medicine, 2012, 27(10):2696-2698