

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.003

三七、栀子有效组分给药的 APP/PS1 小鼠血清神经递质与行为学的相关性*

王旭¹ 李娇² 王峰¹ 谭琰¹ 闫琰¹ 张琦¹ 于雪¹ 范盎然¹ 华茜^{1Δ}

(1 北京中医药大学基础医学院 北京 100029; 2 63778 部队 黑龙江 佳木斯 154002)

摘要 目的:探讨三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中乙酰胆碱和五羟色胺含量的影响及其与行为学的相关性分析。**方法:**APP/PS1 小鼠随机分成转基因模型组(Tg)、三七总皂苷组(PNS)、栀子苷组(GP)、配伍组(PNS+GP), 同窝非转基因小鼠为野生型组(WT), 从 4 月龄开始, 以自主进食的方式, 分组给药 3 个月, 7 月龄时, 进行八臂迷宫测试和血清中乙酰胆碱及五羟色胺含量的检测。**结果:**① 乙酰胆碱含量测定结果, 与野生型组相比, 转基因模型组有显著性降低($P<0.05$); 三七总皂苷组、栀子苷组可以显著升高转基因模型组的乙酰胆碱含量($P<0.05$)。② 五羟色胺含量测定结果, 与野生型组相比, 转基因模型组有降低趋势, 但无统计学意义($P>0.05$); 三七总皂苷组、栀子苷组和配伍组对转基因组的五羟色胺含量有升高趋势, 但都没有统计学意义($P>0.05$)。③ 相关性分析结果, 八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比与血清中乙酰胆碱的含量成正相关($r=0.35, P<0.05$), 与血清中五羟色胺的含量没有相关性($rs=0.16, P=0.39$)。**结论:**三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中乙酰胆碱的含量有调节作用, APP/PS1 小鼠血清中乙酰胆碱的含量与八臂迷宫行为学测试体现的空间学习记忆能力成正相关。

关键词:乙酰胆碱; 三七总皂苷; 栀子苷; 阿尔茨海默病; 行为学

中图分类号: Q95-3; Q593.2; R741.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)01-11-05

Effect of the Effective Components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and Their Combination on Serum ACh and 5-HT Levels of APP/PS1 Mice and Its Correlation with Mice Behavior*

WANG Xu¹, LI Jiao², WANG Feng¹, TAN Yan¹, YAN Yan¹, ZHANG Qi¹, YU Xue¹, FAN Ang-ran¹, HUA Qian^{1Δ}

(1 School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2 63778 Troops, Jiamusi, Heilongjiang, 154002, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of the effective components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and their combination on the serum acetylcholine (ACh) and 5-Hydroxytryptamine (5-HT) levels of APP/PS1 mice and to analyze its correlation with the behavior of mice. **Methods:** APP/PS1 mice were randomly divided into transgenic model group (Tg), Panax notoginseng saponins group (PNS), geniposide group (GP), and compatibility group (PNS+GP), with non-transgenic littermate mice as wild-type group (WT). Four-month old mice were administered with corresponding drugs by self-feeding for 3 months, and at 7 months of age, 8-arm maze test were performed and the serum ACh and 5-HT contents were detected. **Results:** ① The results of ACh contents showed that the ACh content of the Tg group was significantly decreased compared with the WT group ($P<0.05$); the ACh contents of the PNS and GP groups were significantly higher than that of the Tg group ($P<0.05$). ② The results of 5-HT contents showed that the content of 5-HT of the Tg group showed a decreasing trend compared with the WT group ($P>0.05$); the 5-HT contents of the PNS, GP, and PNS+GP groups had increasing trends when compared with the Tg group ($P>0.05$). ③ The correlation analysis results indicated that the percentage of time for mice entering the food arm of the 8-arm maze was positively correlated with the contents of serum ACh ($r=0.353, P<0.05$), with no correlation with the contents of serum 5-HT ($rs=0.16, P=0.39$). **Conclusions:** The effective components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and their combination can regulate the serum ACh level of APP/PS1 mice, and the serum level of ACh are positively correlated with the spatial learning and memory performance of the APP/PS1 mice revealed by the 8-arm maze behavioral test.

Key words: Acetylcholine; Panax notoginseng saponins; Geniposide; Alzheimer's disease; Behavior

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; Q593.2; R741.02 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-11-05

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81473546)

作者简介: 王旭(1985-), 实验师, 主要研究方向: 脑功能方向, E-mail: wangxubucm@sina.com

Δ 通讯作者: 华茜(1975-), 研究员, 博士生导师, 主要研究方向: 中西医结合治疗脑血管疾病的应用基础,

E-mail: hqianz@aliyun.com, 电话: 010-64286192

(收稿日期: 2016-06-10 接受日期: 2016-07-05)

前言

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD), 临床上主要表现为智能损害, 是一种神经系统缓慢且不可逆的退行性疾病。有研究显示, AD 的病因与人体某些神经递质或神经调质的改变或失衡有关, 报道较多的有乙酰胆碱和单胺类^[1]。

三七具有化淤止血, 活血定痛等功效, 为五加科多年生草本植物三七的干燥根^[2], 三七总皂苷是三七的主要有效成份。槲子具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒等功效, 为茜草科常绿灌木槲子的干燥成熟果实^[3], 槲子苷是环烯醚萜类物质, 是槲子的主要有效成分。三七和槲子配伍组成的解毒通络方是临床治疗缺血性中风的经典方, 对中风患者的认知功能有提高作用^[4]。基于此研究背景, 本课题组展开了对于三七、槲子有效组分防治 AD 的作用机制的研究。本实验从神经递质和行为学的关系方面入手, 研究三七、槲子有效组分及配伍给药的 APP/PS1 小鼠血清中乙酰胆碱(Acetyl choline, ACh)和五羟色胺(Serotonin, 5-HT)的含量变化及其与八臂迷宫行为学的相关性分析。从而探讨二者配伍防治 AD 的生物学机制, 推动三七和槲子的开发和利用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

B6C3-Tg(APPswc, PSEN1dE9)85Dbo/J 品系雄性双转基因小鼠, 60 只; C57BL/6J 品系雄性小鼠(与转基因小鼠同窝, 转基因检测为阴性), 15 只, 由中国医学科学院实验动物研究所提供。

1.2 实验试剂

药品: 三七总皂苷(批号: ZL201203010A), 槲子苷(批号: ZL12-02-25), 购自南京朗泽医药科技有限公司。乙酰胆碱检测试剂盒, 购自美国 BioAssay Systems 公司。5-羟色胺(5-HT), 购自美国 Sigma 公司。0.9%生理盐水, 自行配置。

1.3 实验仪器

乙酰胆碱含量测定: 全波长多功能酶标仪 safire2 (瑞士 Tecan)。五羟色胺含量测定: Agilent 1100LC 型高效液相色谱仪(美国 Agilent); DECADE II SDC 型电化学检测器(荷兰 AN-TEC); Biofuge Stratos 高速冷冻离心机(德国 HERAEUS)。行为学测试: JLBhev-8 ARMM 小鼠八臂迷宫硬件, Nodules 视频分析系统、摄像头。

1.4 方法

1.4.1 动物分组及饲养 随机将 APP/PS1 双转基因小鼠分为转基因模型组(Tg)、三七总皂苷组(PNS)、槲子苷组(GP)、配伍组(PNS+GP), 同窝的非转基因小鼠为野生型组(WT), 共 5 个组别, 每组 15 只。常规饲养于北京中医药大学 SP 级动物房, 12 h 光照和黑暗循环交替, 温度 22±2℃, 湿度 50%-60%, 水和食物规律给予。

1.4.2 给药方法 三七总皂苷 15.844 mg/kg/d, 槲子苷 18.311 mg/kg/d, 计算后得出用药量, 每周根据体重调整给药量, 将药物溶解在相应体积的生理盐水中, 滴加在粉料上。在小鼠 4 月龄时, 以自主进食的方式, 每天上午 11-12 点期间给药, 连续用药 3 个月, 野生型组(WT)和转基因模型组(Tg)给予相同体积的

生理盐水。

1.4.3 乙酰胆碱含量测定 按照 Acetylcholine Assay Kit(EnzyChrom)的说明书, 使用全波长多功能酶标仪在 570 nm 下测定小鼠血清中的乙酰胆碱的含量。绘制 OD 值与标准浓度的曲线, 测定斜率(Slope), R_{SAMPLE} 和 R_{BLANK} 分别是样品和空白对照的吸光度读数, n 是样品稀释系数。按照如下公式, 计算样品中乙酰胆碱浓度。

$$[\text{Acetylcholine}] = \frac{R_{\text{SAMPLE}} - R_{\text{BLANK}}}{\text{Slope}(\mu\text{M}^{-1})} \times n \quad (\mu\text{M})$$

1.4.4 五羟色胺含量测定 量取血清, 按照比例加入 0.2 mol/L 高氯酸, 离心 30 min, 4℃, 15000 r/min, 取上清液过滤, 使用高效液相色谱法检测, 含量以 pg/μL 表示。

色谱条件: 固定相: Skyam® C18 柱 (2.1 mm×100 mm, 3 μm); 流动相: 磷酸二氢钠 100 mmol/L, 氯化钾 8 mmol/L, 辛酸磺酸钠 0.74 mmol/L, 乙二醇四乙酸钠 0.027 mmol/L, 甲醇 8%, pH 值为 3; 流速: 0.2 mL/min; 柱温: 30℃; 进样量: 20 μL; 测定电极电势: 500 mv。

1.4.5 八臂迷宫行为学 先饲喂 2 天巧克力牛奶味饲料, 使特定的食物对小鼠产生驱使。再在测试前一天让小鼠适应环境 5 min。Acquisition 过程: 选取 4 个臂设置为目标臂, 在每个目标臂尽头的食槽中放上 0.08 g 巧克力牛奶味饲料。测试时, 禁食 24 h 的小鼠在八臂迷宫中自由探索, Nodules 视频分析系统记录小鼠到达 4 个放有食物的目标臂所用的总时间, 或者 10 min 后停止记录。

1.4.6 数据处理与统计学方法 计量资料采用均值±标准误表示, 利用 SPSS 11.5 统计软件进行分析, 组间比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为组间差异显著, 有统计学意义。相关性分析, 使用 Bivariate 法进行相关性分析, 以 $P<0.05$ 差异显著, 有统计学意义。

2 结果

2.1 三七、槲子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中 ACh 含量的影响

血清中 ACh 的含量, 转基因模型组(Tg)比野生型组(WT)有显著性降低($P=0.03$); 三七总皂苷组(PNS)和槲子苷组(GP)用药 3 个月后, 可以显著升高转基因模型组(Tg)小鼠血清中 ACh 的含量($P=0.02$; $P=0.01$); 配伍组(PNS+GP)用药三个月后对转基因模型组(Tg)血清中 ACh 的含量有升高趋势, 未到显著差异($P=0.38$)。见图 1。

2.2 三七、槲子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中 5-HT 含量的影响

血清中 5-HT 的含量, 转基因模型组(Tg)比野生型组(WT)有降低的趋势($P=0.71$); 三七总皂苷组(PNS)、槲子苷组(GP)和配伍组(PNS+GP)用药 3 个月对转基因模型组(Tg)小鼠血清中五羟色胺的含量有升高趋势, 但差异均无统计学意义($P=0.74$; $P=0.26$; $P=0.58$)。见图 2。

2.3 三七、槲子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠八臂迷宫行为学的影响

小鼠进入食物臂的时间百分比, 转基因模型组(Tg)比野生型组(WT)有降低的趋势($P=0.89$); 三七总皂苷组(PNS)、槲子苷

组(GP)和配伍组(PNS+GP)用药 3 个月后比转基因模型组(Tg) 见图 3。
有升高趋势,但差异均无统计学意义($P=0.60$; $P=0.22$; $P=0.97$)。

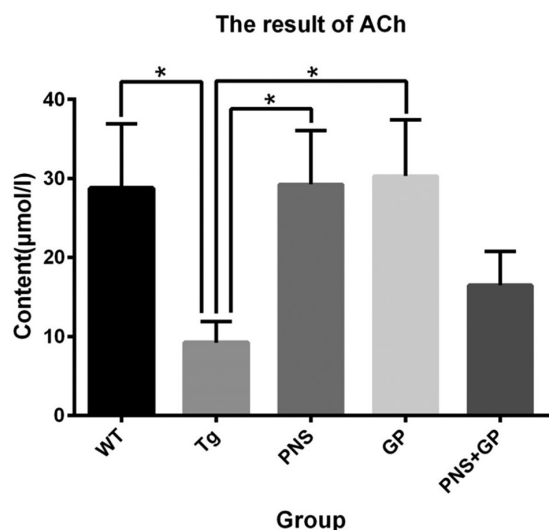


图 1 三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中乙酰胆碱含量的影响(Mean $\pm$ SEM)

Fig.1 Effects of the effective components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and their combination on the serum acetylcholine contents of APP/PS1 mice(Mean $\pm$ SEM)

Note: * $P<0.05$, compared with the model group (Tg).

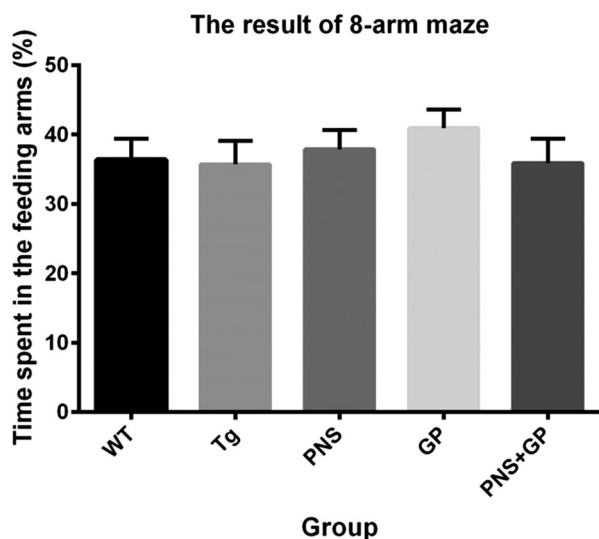


图 3 三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠八臂迷宫测试的影响(Mean $\pm$ SEM)

Fig.3 Effects of the effective components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and their combination on the 8-arm maze test of APP/PS1 mice(Mean $\pm$ SEM)

2.4 血清中 ACh 含量与八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比的相关性分析

八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比与血清中 ACh 的含量有相关性,且成正相关($r=0.35$, $P=0.03$)。见表 1。

2.5 血清中 5-HT 含量与八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比的相关性分析

八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比与血清中 5-HT 的含量没有相关性($r_s=0.16$, $P=0.39$)。见表 2。

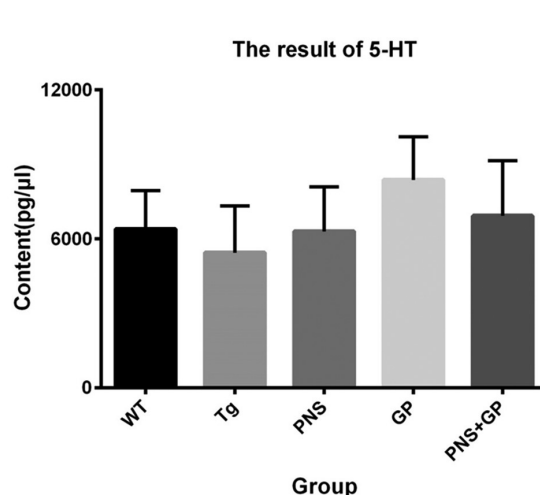


图 2 三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中五羟色胺含量的影响(Mean $\pm$ SEM)

Fig.2 Effects of the effective components of Radix Notoginseng and Fructus Gardeniae and their combination on the serum serotonin contents of APP/PS1 mice(Mean $\pm$ SEM)

3 讨论

临床上 90 %-95 %的阿尔兹海默病(AD)是散发性 AD (sporadic Alzheimer's disease, SAD), SAD 的真正病因还不清楚,目前有研究显示 SAD 在发病过程中涉及多种神经递质和神经调质的改变^[4]。本实验采用 APP/PS1 小鼠为研究对象,可模拟 AD 的自然病理生理特征和渐进性过程,被世界公认为理想的 AD 动物模型^[5,6]。本实验主要研究三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中 ACh 和 5-HT 的作用,以及 ACh 和 5-HT 与行为学的相关性分析。

ACh 是第一个被测定出的中枢系统神经递质,通过脑干网状结构上行激动系统维持大脑的觉醒状态,增加 ACh 的合成或减少 ACh 的分解,可影响学习记忆能力^[4]。AD 的一个重要致病原因是中枢胆碱能神经元功能严重障碍,胆碱乙酰转移酶含量降低,导致 ACh 的合成减少,影响了记忆及认知功能^[4]。ACh 在机体生命活动中起着十分重要的作用,神经系统内外的 ACh 的变化与胆碱能系统的改变都有着非常密切的联系。现有研究证实,AD 人群血液中 ACh 含量明显低于正常值^[7],而其它认知功能损害的临床患者和小鼠模型的外周血中 ACh 的含量也有下降的表现^[8-10]。这在本研究中也体现,与野生型组相比,APP/PS1 转基因模型组小鼠血清中 ACh 含量有显著性降低($P<0.05$)。

有研究显示,三七总皂苷可能通过提高海马内 ACh 含量水平,来改善强神经毒素鹅膏蕈氨酸所致痴呆大鼠模型的学习记忆能力^[11]。另有实验表明,三七通舒胶囊(三七三醇皂苷)能够改善血管性痴呆(vascular dementia, VD)模型大鼠的学习记忆能力^[12]。而在本实验中,与 APP/PS1 转基因模型组相比,三七总皂苷组小鼠血清中 ACh 的含量有显著性升高($P<0.05$)。说明三七总皂苷有提高 APP/PS1 小鼠血清 ACh 含量水平的作用。

表 1 血清中乙酰胆碱含量与八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比的相关性分析

Table 1 The Correlation analysis of the serum acetylcholine content and percentage of time for mice entering the food arm in the 8-arm maze test

Group	ACh(μmol/L)	Time spent in the feeding arms(%)	Pearson Correlation Coefficient(r)	P
WT	28.76± 8.16	36.34± 3.06		
Tg	9.23± 2.66	35.72± 3.38		
PNS	29.27± 6.81	37.89± 2.74		
GP	30.32± 7.07	40.96± 2.65		
PNS+GP	16.51± 4.25	35.89± 3.50		
			0.35*	0.03

Note: *P<0.05, significantly correlated.

表 2 血清中五羟色胺含量与八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比的相关性分析

Table 2 The correlation analysis of the serum serotonin content and percentage of time for mice entering the food arm in the 8-arm maze test

Group	5-HT(pg/μL)	Time spent in the feeding arms(%)	Spearman Correlation Coefficient(rs)	P
WT	6396.48± 1548.03	36.34± 3.06		
Tg	5445.78± 1886.21	35.72± 3.38		
PNS	6306.34± 1796.24	37.89± 2.74		
GP	8380.93± 1727.71	40.96± 2.65		
PNS+GP	6929.96± 2222.25	35.89± 3.50		
			0.16	0.39

已有研究表明, 栀子苷有促进神经生长作用, 栀子苷和京尼平通过激活 nNOS, 活化 NO-cGMP-PKG-ERK 信号通路, 促进胆碱能细胞生长和突触重建^[13,14]。另有研究表明, 栀子苷作为清开灵中的有效成分, 同黄芩苷相配伍, 药效优于单一组分, 可以促进急性脑缺血大鼠星形胶质细胞的反应性增生, 减轻脑缺血后的梗死面积^[15], 提示栀子苷可能通过对胆碱能神经的保护作用和促进神经生长作用达到提高 ACh 含量水平的作用。在本实验中, 与 APP/PS1 转基因模型组相比, 栀子苷组小鼠血清中 ACh 的含量有显著性升高 (P<0.05)。说明栀子苷有提高 APP/PS1 小鼠血清中 ACh 的含量的作用。

5-HT 是吲哚胺类递质, 在胞浆中, 被位于线粒体表面的单胺氧化酶氧化脱氨, 生成 5-羟吲哚乙醛, 然后被醛脱氢酶作用生成 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA), 5-HIAA 是 5-HT 无活性的代谢终产物, 最终会随尿液排出体外, 这是 5-HT 代谢最主要的途径^[16]。现有临床研究表明, 患有 AD 的人群血液中 5-HT 的含量明显低于非 AD 人群^[17,18], 但关于 5-HT 与 AD 的关系, 在现在的研究中还有些争议, 有研究认为, 抑郁是 AD 患者常见的精神情感障碍。抑郁还可增加临床 AD 的发病风险, 并导致 AD 患者认知水平的进一步降低, 严重影响患者生活质量^[19]。所以临床上有一些药物通过选择性抑制神经元突触前膜对 5-HT 的再摄取, 使突触间隙 5-HT 的浓度增高, 增强 5-HT 能神经的突触传递功能, 达到缓解 AD 患者抑郁症状, 改善认知功能的治疗作用。在本实验中, 三七、栀子有效组分及配伍给药对 APP/PS1 转基因小鼠血清中 5-HT 含量的影响, 与野生型组相比, 模型组有降低的趋势; 与模型组相比, 栀子苷组、三七总皂苷组和配伍组有升高趋势, 但都没有统计学意义。因本实验检测的是血清

中的 5-HT, 由于血脑屏障的存在, 可能并不能直接反映中枢 5-HT 的变化情况。而 5-HT 与 AD 的关系, 三七、栀子有效组分对 5-HT 的作用还有待进一步研究。

八臂放射状迷宫, 1976 年设计, 最早用于评估大鼠的空间学习记忆能力, 后来该方法也被应用于小鼠空间学习记忆能力的评价^[20]。在八臂迷宫测试中, 小鼠进入食物臂的时间百分比, 转基因模型组 (Tg) 比野生型组 (WT) 有降低的趋势; 三个用药组对转基因模型组 (Tg) 有升高趋势, 虽然差异均无统计学意义, 但在相关性分析结果中, 八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比与血清中 ACh 的含量有相关性且成正相关 (r=0.35, P<0.05), 说明血清中 ACh 的含量越高, 小鼠的学习记忆能力越好, 而在本实验中证实三七总皂苷组 (PNS) 和栀子苷组 (GP) 可以显著升高转基因模型组 (Tg) 小鼠血清中 ACh 的含量 (P<0.05), 这为临床上使用三七、栀子有效组分防治 AD 提供了数据支撑。八臂迷宫测试中小鼠进入食物臂的时间百分比与血清中 5-HT 的含量没有相关性, 说明血清中 5-HT 的含量与小鼠的学习记忆能力没有关系。这证明了, 在影响学习记忆方面, ACh 可能比 5-HT 发挥了更为重要的作用, ACh 是记忆形成的必须神经递质和长期记忆的生理基础。

综上所述, 三七、栀子有效组分及其配伍给药对 APP/PS1 小鼠血清中 ACh 的含量有一定的调节作用, APP/PS1 小鼠血清中 ACh 的含量与八臂迷宫行为学结果成正相关。证明三七、栀子有效组分可以通过提高小鼠血清中 ACh 的含量来改善 APP/PS1 小鼠的学习记忆能力, 为临床应用三七、栀子有效组分防治 AD 相关疾病提供依据。

参考文献(References)

- [1] 祁金顺, 王洪奇, 乔健天. 阿尔茨海默病缘何成为当今医学领域多学科的焦点[J]. 医学与哲学, 2000, 21(7): 47-49
Qi Jin-shun, Wang Hong-qi, Qiao Jian-tian. Why Alzheimer's disease becomes the focus of multi-disciplines in medicine today [J]. Medicine and philosophy, 2000, 21(7): 47-49
- [2] 江滨, 杜同仿. 汉英临床中药药典 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2013: 88, 338
Jiang Bin, Du Tong-fang. Chinese-English Clinical Chinese Medicine Pharmacopoeia [M]. Hefei: Anhui science and Technology Press, 2013: 88, 338
- [3] 王昀, 索琳, 刘新民, 等. 解毒通络方对脑缺血损伤后大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(23): 36-39
Wang Yun, Suo Lin, Liu Xin-min, et al. Effect of Jiedu Tongluo Fang on learning and memory abilities of rats with cerebral ischemic injury [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10(23): 36-39
- [4] 陈乃宏. 神经递质与神经疾患[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 504-507
Chen Nai-hong. Neurotransmitters and neurological disorders [M]. Beijing: Peking Union Medical College press, 2011: 504-507
- [5] 毛敬洁, 李钻方, 林如辉, 等. APP/PS1 双转基因阿尔海默病小鼠的繁殖及基因型鉴定[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(10): 4-6
Mao Jing-jie, Li Zuan-fang, Lin Ru-hui, et al. Reproduction and Genotype Identification of APP/PS1 Double Transgenic Alzheimer's Disease Mouse Model[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 15 (10): 4-6
- [6] 宋春未, 戴雪伶, 姜招峰. 阿尔茨海默病实验动物模型研究进展[J]. 生物学杂志, 2013, 30(5): 85-88
Song Chun-wei, Dai Xue-ling, Jiang Zhao-feng. Research advances in experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. Journal of biology, 2013, 30 (5): 85-88
- [7] 李帅, 张震中, 于福鑫, 等. 老年性痴呆中医证型与血浆乙酰胆碱、 β -淀粉样蛋白含量相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(1): 76-77+93
Li Shuai, Zhang Zhen-zhong, Yu Fu-xin, et al. Study on the correlation of TCM syndrome type of Senile dementia with plasma levels of acetylcholine and β -amyloid [J]. China Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2015, 21 (1): 76-77+93
- [8] 刘娟娟, 李森美, 陈荣波. 精神发育迟滞儿童血中乙酰胆碱质量浓度的研究[J]. 汕头大学医学院学报, 2009, 22(1): 32-36
Liu Juan-juan, Li Sen-mei, Chen Rong-bo. Study on the Blood Acetylcholine Levels in Children with Mental Retardation[J]. Journal of Shantou University Medical College, 2009, 22(1): 32-36
- [9] 高秋菊, 许崇亮, 张峰, 等. 不同剂量碘对小鼠大脑和血液中乙酰胆碱的影响[J]. 中国地方病学杂志, 2003, 22(5): 402-404
Gao Qiu-ju, Xu Chong-liang, Zhang Feng, et al. Effect of different-dose iodine on the acetylcholine concentration of the cerebrum and the blood in mice [J]. Chinese Journal of Endemiology, 2003, 22 (5): 402-404
- [10] 李时光, 王冀康, 李文强, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血及脑脊液中乙酰胆碱水平变化及其意义[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(4): 248-250
Li Shi-guang, Wang Ji-kang, Li Wen-qiang, et al. Clinical significance of serum levels of NO and NOS in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2010, 23(4): 248-250
- [11] 郭长杰, 伍杰雄, 李若馨. 三七总皂苷对痴呆模型大鼠记忆行为的影响及其机理探讨[J]. 中国药房, 2004, 15(10): 598-600
Guo Chang-jie, Wu Jie-xiong, Li Ruo-xin. The Effects of PNS on Alzheimer's Disease Model of Mouse and Mechanism of the Effects [J]. China Pharmacy, 2004, 15(10): 598-600
- [12] 陈忠伦, 段劲峰, 吴孝萍, 等. 三七通舒胶囊对血管性痴呆模型大鼠学习记忆的影响[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(2): 159-160
Chen Zhong-lun, Duan Jin-feng, Wu Xiao-ping, et al. Effect of traditional Chinese medicine Sanqi Tongshu capsule on vascular dementia model rats [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 25(2): 159-160
- [13] Yamazaki M, Chiba K, Mohri T, et al. Activation of the mitogen-activated protein kinase cascade through nitric oxide synthesis as a mechanism of neuritogenic effect of genipin in PC12h cells [J]. Journal of neurochemistry, 2001, 79(1): 45-54
- [14] Yamazaki M, Chiba K, Mohri T, et al. Cyclic GMP-dependent neurite outgrowth by genipin and nerve growth factor in PC12h cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2004, 488(1-3): 35-43
- [15] 钟相根, 李澎涛, 王永炎, 等. 清开灵有效组分对大鼠缺血脑组织星形胶质细胞活化的影响[J]. 中国医药学报, 2004, 19(6): 338-340
Zhong Xiang-gen, Li Peng-tao, Wang Yong-yan, et al. Impacts of Effective Constituents in Qingkailing on Activation of Astrocytes in Ischemic Brain Tissue [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2004, 19(6): 338-340
- [16] 万选才. 现代神经生物学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999: 130-157
Wan Xuan-cai. Modern neurobiology[M]. Beijing Medical University and China Xie-he Medical University Joint Publishing House, Beijing, 1999: 130-157
- [17] 黄河浪, 吴磊, 吴一峰, 等. 社区阿尔茨海默病患者血中相关元素、神经递质的含量与分布特点 [J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(5): 382-387
Huang He-liang, Wu Lei, Wu Yi-feng, et al. Epidemiological analysis for community Alzheimer's patients and their related elements, neurotransmitter in blood [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2012, 16(5): 382-387
- [18] 万爱兰, 袁也丰, 郭明, 等. 阿尔茨海默病患者血液中神经递质含量与分布特点探讨[J]. 现代预防医学, 2011, 38(12): 2314-2316
Wan Ai-lan, Yuan Ye-feng, Guo Ming, et al. Study on the content and distribution characteristics of neurotransmitter in the blood of Alzheimer diseases patients [J]. Modern Preventive Medicine, 2011, 38(12): 2314-2316
- [19] Heun R, Kockler M, Ptak U. Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia[J]. Eur Psychiatry, 2002, 17(5): 254-258
- [20] Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats[J]. 1976, 2(2): 97-116