

石菖蒲活性成分对双转基因小鼠 APP 及神经突触超微结构的影响

张春霞¹, 郭俊和¹, 陈云波¹, 闫蓉¹, 王奇¹, 于旭华¹, 魏刚², 刘四军³, 程淑意¹ (1. 广州中医药大学临床药理研究所 DME 中心, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学新药开发研究中心, 广东 广州 510006; 3. 广州中医药大学护理学院, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 探讨石菖蒲活性部位 β -细辛醚和丁香酚对 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠脑内 β 淀粉样前体蛋白 (Amyloid Precursor Protein, APP) 表达及神经突触超微结构的影响。 **方法** 3 月龄 SPF 级雄性 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠 12 只, 随机分为 4 组: 模型组、安理申(以安理申为阳性对照药)组、 β -细辛醚组及丁香酚组, 每组 3 只, 用同龄同背景 APPswe/PS1dE9 转基因阴性小鼠 3 只作为正常对照组。用药 4 个月后, 免疫组织化学染色方法检测大脑内海马及皮层 APP 表达水平, 并采用透射电子显微镜观察海马 CA1 区神经元及神经突触的超微结构的变化。 **结果** 模型组在海马 CA1 区和皮质的 APP 阳性面积百分比正常对照组显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 安理申组和 β -细辛醚组在海马 CA1 区和皮质的 APP 阳性面积百分比显著减少 ($P < 0.01$); 丁香酚组皮质的 APP 阳性面积百分比显著减少 ($P < 0.01$)。透射电子显微镜观察, 与正常对照组比较, 模型组小鼠海马 CA1 区神经元神经毡内突触结构表现为大片的轴浆空泡化, 突触数量减少, 突触界面变短或融合消失, 突触小泡数量明显减少, 突触前膜、后膜及突触间隙大多模糊不清, 突触后成分致密区厚度变薄, 典型的突触结构已遭破坏, 部分线粒体有轻微破损。安理申组、 β -细辛醚组及丁香酚组小鼠海马 CA1 区神经突触结构与正常对照组比较无明显差异, 与模型组比较在细胞器结构、轴浆空泡化、突触数量、突触界面、突触小泡数量及突触结构上均有不同程度的改善。 **结论** β -细辛醚及丁香酚可以抑制 APP 的过量表达, 对与学习记忆密切相关的突触有一定的保护和修复作用。

关键词: 阿尔茨海默病; 石菖蒲; β -细辛醚; 丁香酚; 双转基因小鼠; β 淀粉样前体蛋白; 神经突触超微结构
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)01-0018-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.006

Effects of Active Components of Rhizoma Acori Tatarinowii on APP and Synaptic Ultrastructure in Tg-APPswe/ PS1dE9 Mice

ZHANG Chunxia¹, GUO Junhe¹, CHEN Yunbo¹, YAN Rong¹, WANG Qi¹, YU Xuhua¹, WEI Gang², LIU Sijun³, CHENG Shuyi¹ (1. DME Center, Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. New Drug Research & Development Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 3. School of Nursing, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of active components of Rhizoma Acori Tatarinowii on the APP expression and synaptic ultrastructure in Tg-APPswe/ PS1dE9 mice. **Methods** The 3-month-old male Tg-APPswe/ PS1dE9 mice were randomly divided into 4 groups, namely model group, β -asarone treated group, eugenol treated group and donepezil treated group, 3 mice per group. In addition, 3 male Tg-APPswe/PS1dE9 negatively transgenic mice with the same age and background served as the negative control group (normal group). After treatment for 4 months, APP expression level in the hippocampal CA1 area and cortex were measured by using immunohistochemistry. The synaptic ultrastructure of hippocampal neuron in mice was observed under electron

收稿日期: 2013-10-14

作者简介: 张春霞, 女, 硕士, 研究方向: 脑病的临床与实验研究。Email: 412724158@qq.com。通讯作者: 陈云波, 研究员, 研究方向: 中医药防治老年性痴呆的研究。Email: ybchengz@gzucm.edu.cn。

基金项目: “十一五”重大新药创制专项课题(2009ZX09103-429); 高等学校博士学科点专项科研基金(20114425110007); 广东省高等学校科技创新项目(2012KJCX0032); 广东省重大科技专项(2012A080202017); 广东省科技计划项目(2010A030100009)。

microscopy. **Results** Compared with the negatively transgenic mice, the expression of APP in the model group were significantly increased in the hippocampal CA1 area and cortex of the brain ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of APP in the hippocampal CA1 area and cortex of donepezil treated group and β -asarone treated group were both significantly decreased ($P < 0.01$), and the decrease in the cortex of eugenol treated group was more obvious ($P < 0.01$). Compared with the normal group, the structure and function of neurons organelles and synaptic showed significant damage and dysfunction in the hippocampal CA1 area of model group, showing as massive vacuolization of hyaloplasm, decrease of synapse count, unclear presynaptic membrane, postsynaptic membrane and synaptic cleft, thickening of postsynaptic dense area, destroy of the typical synaptic structure, and slight damage of partial mitochondria. The β -asarone treated group, eugenol treated group and donepezi treated group all showed improvement of neurons organelles and synaptic structure to various degrees in comparison with the model group, and had no obvious difference from the normal group. **Conclusion** The and significant damage of synaptic in the hippocampus CA1 area of the brain at 7 months of age. β -asarone and eugenol, the active components of Rhizoma Acori Tatarinowii, can effectively inhibit the excessive expression of APP in the hippocampus CA1 area and cortex of Tg-APPswe/PS1dE9 mice, showing certain repair and prevention of the synapse associated with learning and memory.

Keywords: Alzheimer's disease; Rhizoma Acori Tatarinowii; β -asarone; Eugenol; Tg-APPswe/PS1dE9 mice; APP; Synaptic ultrastructure of hippocampal neuron

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)即老年性痴呆,是一种与年龄相关,以记忆力减退、认知功能障碍为主要临床表现的中枢神经系统进行性退化性疾病^[1]。其病因至今尚未完全明了,其发病机制的假说有多种,如 β 淀粉样蛋白毒性学说、胆碱能学说、炎症学说、自由基损伤学说、钙超载学说等,有研究表明其发病与突触关系密切^[2]。目前西药治疗AD尚无肯定疗效且副作用大,中医药则可多系统、多途径、多环节整体调节,且毒副作用小。石菖蒲是中药治疗老年性痴呆使用频率最高的一味药^[3]。魏刚、Li Z 等^[4-5]研究表明,石菖蒲具有醒脑开窍、减少神经细胞凋亡和改善学习记忆等多方面药理活性。挥发油是其主要作用的成分,其中能进入脑组织的包括顺式甲基异丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚 4 个成分。 β -细辛醚和丁香酚是能通过血脑屏障的 2 个重要活性部位^[6],其中 β -细辛醚量最多,为 39.4 % ~ 86.52 %,起着最为主要的功效。本实验主要研究 β -细辛醚和丁香酚对 AD 的作用。

1 材料与方法

1.1 动物 3 月龄 SPF 级 APPswe/PS1dE9 双转基因阳性小鼠 12 只[品系名称: B6C3-Tg(APPswe, PSEN1dE9) 85Db/J; 简称: APPSWE; 相关基因: APP、Psen1], 同月龄同背景转基因阴性小鼠 3 只, 全雄性, 体质量 (30 ± 5)g。所有小鼠均由南京大学模式动物研究所提供, 动物许可证号: SCXK(苏)2010-0001。于广州中

医药大学(三元里校区)实验动物中心 SPF 级动物房饲养, 单笼饲养, 自由饮食。

1.2 药品及试剂 β -细辛醚, 批号: 100501801, 康美药业股份有限公司; 丁香酚, 批号: 31996HJ-109, 美国 Sigma 公司; 安理申(盐酸多奈哌齐片), 批号: 091221A, 卫材(中国)药业有限公司; 抗 β 淀粉样前体蛋白(APP)兔源性单克隆抗体(Y188), 批号: ab32136, 英国 abcam 公司; 小鼠 SP 检测试剂盒、兔 SP 检测试剂盒、HRP-DAB 底物显色试剂, 北京中杉金桥公司; 环氧树脂(Eponate 12 Resin)及靛酸, 美国 TED PELLA; 戊二醛, 批号: 10108130, 美国 SPI-CHEM 公司。

1.3 仪器 切片机(MICROM HM340); 包埋机(MICROM EC350); 显微镜(LEICA DM4000B); 超薄切片机(美国 AO); 透射电子显微镜(日立 H-600)。

1.4 方法

1.4.1 实验分组 按随机分组的方法, 将 12 只 APPswe/PS1dE9 双转基因阳性小鼠分为 4 组: 模型组、安理申组(阳性对照药)、 β -细辛醚组及丁香酚组, 每组 3 只。同月龄同背景转基因阴性小鼠 3 只设为正常对照组。

1.4.2 给药方法 正常对照组及模型组小鼠予蒸馏水灌胃, 安理申组予安理申药液 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), β -细辛醚组予 β -细辛醚药液 ($21.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 丁香酚组给予丁香酚药液 ($21.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 灌胃体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天 1 次, 早晨给药, 连续 4 个月, 至 7 月龄后停

药,取材行组织病理检测。

1.4.3 取材 给药结束后,所有动物均禁食 12 h,用 10 %水合氯醛溶液($400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉,经左心室先后以生理盐水及中性缓冲福尔马林溶液灌注,灌注结束后,从颈后取脑,去小脑。分离左侧大脑组织,固定于中性缓冲福尔马林溶液,4 ℃保存待测,拟用于免疫组化检测。右侧大脑分离出海马,参照脑立体定位图谱取 CA1 区约 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 的小粒,固定于电镜固定液中,拟行电镜检测以观察海马 CA1 区神经元及突触的超微结构。

1.4.4 免疫组织化学染色法检测小鼠海马及皮质 APP 的表达 取 10 %中性缓冲福尔马林固定的左侧半脑组织样本,组织修块后,水洗,梯度酒精脱水,3 μm 切片。每只小鼠取大致相同位置 3 张切片,切片脱蜡至水,枸橼酸钠修复液高压修复 1.5 min,自然冷却。加 3 %双氧水 10 min,以消除内源性过氧化酶酶的活性,然后用 PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,羊血清封闭 15 min。用 PBS 缓冲液按 1:400 稀释 APP 抗体,在片上对应加入 50 μL 抗体,4 ℃孵育过夜, PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次。滴加生物素二抗工作液(IgG/Bio)室温或 37 ℃孵育 10~15 min, PBS 冲洗, 5 min $\times$ 3 次。滴加辣根酶标记链酶卵白素工作液(S-A/HRP),室温或 37 ℃孵育 10~15 min, PBS 冲洗, 5 min $\times$ 3 次。DAB 显色,自来水冲洗,苏木素复染细胞核,切片脱水,透明,中性树胶封片。每张切片先于 10 $\times$ 10 倍光镜观察皮质和海马 APP 染色情况,再分别于 10 $\times$ 40 倍光镜在皮质和海马 CA1 区各选取 3 个不重复的视野,使用 LEICA QWIN plus 图像分析软件采集图像,所有图像采集时曝光时间及彩色饱和度等参数一致,采用 LEICA QWIN plus 图像分析软件检测 APP 阳性染色,并以同一颜色检测标准计算阳性染色面积占图像面积的百分比。以 3 个视野的平均值代表该张切片的 APP 表达水平。

1.4.5 透射电子显微镜观察海马 CA1 区神经元和神经突触的超微结构 将右侧海马 CA1 区约 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 的小粒在 1 min 之内放入 4 %多聚甲醛内含 0.1 %~0.2 %的戊二醛灌注固定,4 ℃存放 2~4 h。 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PBS 漂洗,10 min $\times$ 2 次。 1% 锇酸染色 1.5~2 h, $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PBS 漂洗,5 min $\times$ 2 次。50 %、70 %乙醇逐级脱水,每级 10 min,80 %、90 %、100 %丙酮逐级脱水,每级 10 min $\times$ 2 次。100 %丙酮、环氧树脂 Epon812 包埋剂以 1:1 混合,置换 40 min。环氧树脂 Epon812 包埋剂 37 ℃浸透过夜。将组织置

包埋模内 Epon812 包埋剂包埋,60 ℃聚合 48 h。在解剖显微镜下修块,将组织块表面修平整,暴露组织并根据组织表面的形状修成梯形、正方形或长方形。在 AO 超薄切片机下切 1 μm 的半薄切片,并置水上展平,HE 染色。在解剖显微镜下和普通显微镜下定位,定位后切面为 0.09 mm^2 。在 AO 超薄切片机下切 40~60 nm 的超薄切片,用铜网捞片。70 %乙醇配制的饱和醋酸铀染色 3 min,双蒸水漂洗,铅染液染 3 min,双蒸水漂洗。干燥后透射电子显微镜观察。

1.5 统计学处理方法 使用 SPSS 统计软件,数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,免疫组织化学染色检测 APP 阳性面积百分比的组间比较统计采用单因素方差分析,并采用 LSD 法进行多组间两两比较,检验水准取 $\alpha=0.05$ 水平。

2 结果

2.1 APP 免疫阳性神经元的观察 见图 1。在光镜下,可见 APP 免疫组织化学染色阳性标记物为棕褐色小颗粒,主要分布于皮质顶叶及海马神经元胞浆,神经元呈梭形、椭圆形、锥形或多边形,细胞大小不一,可见较长神经突起。正常对照组小鼠脑海马及皮质阳性颗粒少而稀疏,染色浅,阳性反应强度低;模型组的海马及皮质阳性细胞数密集,染色深,面积广,阳性反应强度明显高于正常对照组;与模型组比较,安理申组及 β -细辛醚组的海马及皮质阳性细胞数减少,染色深度变浅,染色面积缩小,但未恢复至正常对照组水平;丁香酚组的海马阳性染色也较深,但数量较模型组少,而皮质的阳性染色深度及数量均较模型组浅而少,阳性强度介于 β -细辛醚组与模型组之间。

2.2 APP 免疫阳性神经元定量分析 免疫组织化学染色检测 APP 阳性面积百分比见表 1。模型组在 CA1 区和皮质的染色阳性面积百分比比较正常对照组增加,差异有统计学意义($P<0.01$);安理申组和 β -细辛醚组在海马 CA1 区和皮质的阳性面积百分比比较模型组减少,差异有统计学意义($P<0.01$);丁香酚组在皮质的阳性面积百分比比较模型组减少,差异有统计学意义($P<0.01$),但在海马 CA1 区的阳性面积百分比差异则无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 透射电子显微镜观察海马 CA1 区神经元和神经突触的超微结构 见图 2。正常对照组小鼠海马 CA1 区神经元形态完整,结构清晰,核形态正常,染色质均匀分布,核膜平整,核周体胞质内粗面内质网呈板

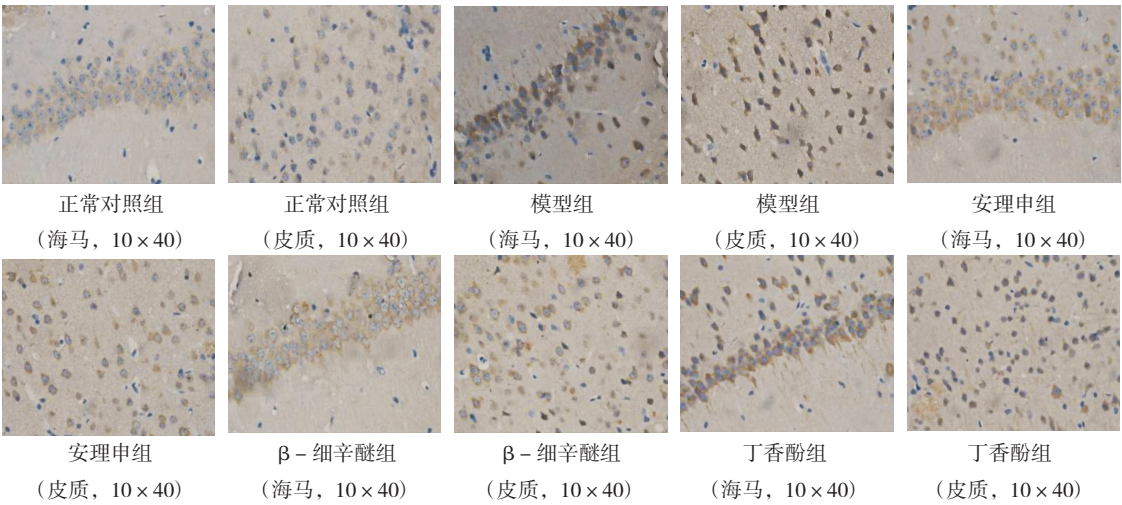


图 1 各组 APP 免疫组织化学染色比较

Figure 1 Comparison of APP expression in hippocampus and and cortex of APPswe/PS1dE9 mice by immunohistochemistry

表 1 石菖蒲活性成分对 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠海马 CA1 区及皮质 APP 表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=9$, %)

Table 1 Effect of active components from Rhizoma Acori Tatarinowii on APP expression in hippocampus CA1 area and cortex of APPswe/PS1dE9 mice

组别	APP 阳性面积百分比	
	海马	皮质
正常对照组	0.0696 ± 0.0128	0.2581 ± 0.0394
模型组	0.9248 ± 0.0628**	1.0933 ± 0.0785**
安理申组	0.4326 ± 0.0355 $\Delta\Delta$	0.6563 ± 0.0526 $\Delta\Delta$
β -细辛醚组	0.1548 ± 0.0122 $\Delta\Delta$	0.5530 ± 0.0523 $\Delta\Delta$
丁香酚组	0.8830 ± 0.1070	0.7860 ± 0.4327 $\Delta\Delta$

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

层状排列，多聚核糖体丰富，有较发达的高尔基复合体，线粒体呈圆形或椭圆形，双层外膜清晰、嵴完整，无神经纤维缠结(图 2-A，在神经元图中，N 表示细胞核，箭头所指为肿胀的细胞器，下同)。神经毡内突触结构正常，数量多，突触之间的连接部位清晰明显，突触小泡丰富(图 2-B)，在突触超微结构图中，实线箭头所指为突触，虚线箭头所指为轴突终末内突触小泡。

模型组大鼠海马 CA1 区神经元细胞形态尚完整，结构清晰，核膜清晰，核周体胞浆内可见部分细胞器肿胀扩张，细胞器内结构空泡、模糊分辨不清，部分粗面内质网扩张变空，颗粒状核糖体脱落(图 2-C)。神经毡内突触结构最为异常，表现为电子密度降低，出现广泛、大片的轴浆空泡化，突触数量明显减少，突触树突和轴突相连的突触大小、形态各异，突触界面变短或融合消失，突触前成分突触小泡数量大量减少，体积变小，破裂甚至融合消失，突触前膜或后膜

不清晰，膜层变薄变细、甚至破坏消失，突触间隙大多模糊不清，结构出现融合，突触后膜胞质面上致密物质厚度变薄，或不规则增厚，或断断续续不完整，典型的突触结构已遭破坏。部分线粒体有轻微肿胀，嵴断裂不完整(图 2-D)。

安理申组大鼠海马 CA1 区神经元形态完整，结构清晰，核形态正常，核周体胞浆内细胞器结构较模型组改善，肿胀有所减轻(图 2-E)。与模型组比较，神经毡内无大量空泡化结构的出现，突触数量明显增加，突触前终末内可见大量的清亮突触小泡，较其他组别明显量多，突触前膜或后膜清晰，突触间隙宽度与正常对照组同样清晰可见，宽度适中，突触后成分致密区厚度增加，突触结构典型。线粒体肿胀现象较模型组改善(图 2-F)。

β -细辛醚组大鼠海马 CA1 区神经元形态完整，结构清晰，核形态正常，核周体胞浆内细胞器结构较模型组改善，肿胀有所减轻，线粒体结构完整，双层外膜清晰(图 2-G)。与模型组比较，神经毡内无大量空泡化结构，突触数量显著增加，突触前膜可见聚集有较多的突触小泡，数量明显增多，体积变大，但仍少于正常对照组，突触前膜或后膜清晰，突触间隙宽度适中，结构清晰可见，与正常对照组无明显差异，突触后成分致密区厚度增加。线粒体肿胀现象较模型组改善(图 2-H)。

丁香酚组大鼠海马 CA1 区神经元形态完整，结构清晰，核形态正常，核周体胞浆内细胞器结构较模型组改善，肿胀有所减轻(图 2-I)。与模型组比较，神经毡内空泡化结构减少，突触数量增加，突触前成分突触小泡数量明显增加，体积变大，但仍少于

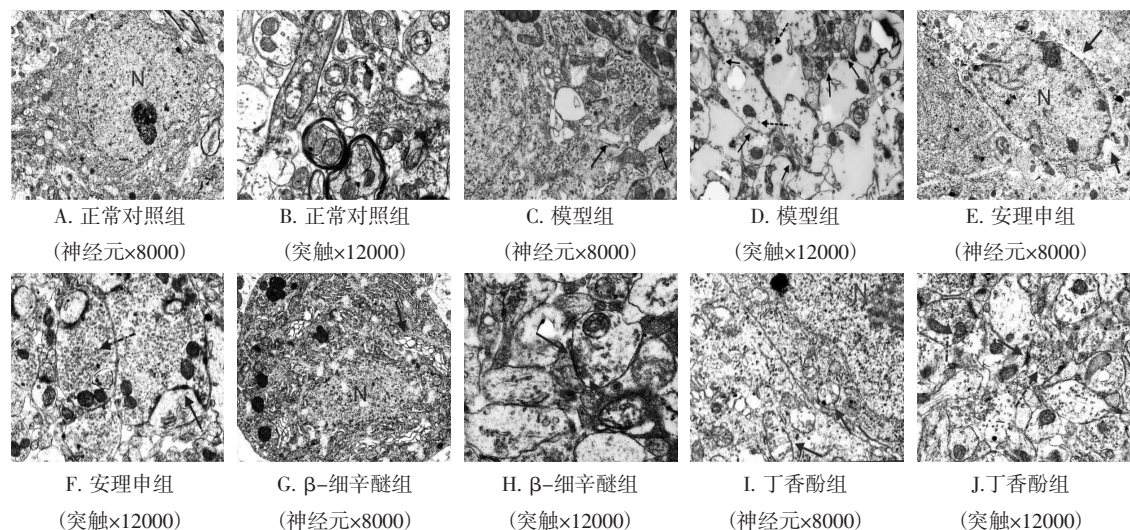


图2 透射电子显微镜观察海马 CA1 区神经元和神经突触超微结构

Figure 2 The synaptic and neuron ultrastructure of hippocampal CA1 region observed by electron microscopy

正常对照组，突触前膜、后膜及突触间隙轮廓清晰可见，突触后成分致密区增厚。线粒体的肿胀现象轻微(图2-J)。

3 讨论

β -细辛醚的浓度过低对神经元无影响，起不到保护作用，浓度过高则会产生抑制及损害的作用^[7]，考虑本研究的给药时间长达4个月，故选取较低同时又能起到治疗效果的用量($21.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)作为 β -细辛醚的灌胃给药剂量，此剂量同江湧等^[8]报道的中剂量，又介于Liu、Geng等^[9-10]报道的低、中剂量之间。丁香酚作为与 β -细辛醚一样是石菖蒲中重要的活性成分，为了将其与 β -细辛醚进行比较，本研究也将其作为受试药。由于目前国内外关于丁香酚用于痴呆动物模型的研究较少，缺乏参考数据，本试验为了便于与 β -细辛醚进行比较，给药剂量与 β -细辛醚相同。

APP的过度产生、积聚是 $A\beta$ 大量生成、寡聚化并产生神经毒性、沉积形成及AD发病的主要致病机理之一，因此抑制和减少APP的过度产生或促进其分解排泄是治疗AD的重要环节^[11]。本研究免疫组织化学结果显示，与正常对照组比较，双转基因阳性小鼠模型组在海马CA1区和皮质的染色阳性面积、数量明显增加、染色深度明显增多加深，阳性面积百分比明显增加($P < 0.01$)，说明APPswe/PS1dE9双转基因小鼠在7月龄时大脑内海马和皮质的APP水平已大量表达。与模型组比较，经过4个月的治疗，安理申组和 β -细辛醚组小鼠在海马CA1区及皮质、丁香酚组在皮质的染色阳性面积、数量、染色深度均有

不同程度的减少和变浅，染色阳性面积百分均明显减少($P < 0.01$)，说明安理申、 β -细辛醚及丁香酚对APPswe/PS1dE9双转基因小鼠脑内APP的表达水平有明显的抑制作用。我们推测， β -细辛醚可通过抑制APP的过度合成，或促进APP分解与排泄来改善双转基因痴呆小鼠的学习记忆能力。

本研究电镜检测结果显示，双转基因阳性小鼠模型组在海马CA1区部分神经元细胞器结构有不同程度的改变；神经毡内突触结构最为异常，表现为大片的轴浆空泡化，突触数量减少，突触小泡数量明显减少，突触前膜、后膜及突触间隙大多模糊不清，突触后成分致密区厚度变薄，典型的突触结构已遭破坏，线粒体有轻微破损。这均说明了APPswe/PS1dE9双转基因小鼠7月龄时在海马CA1区已经出现神经突触结构和功能的明显破坏，而突触是正常学习记忆的基础，所以突触超微结构和功能的改变，可能是引起学习记忆障碍的最直接因素。

安理申组、 β -细辛醚组及丁香酚组小鼠海马CA1区神经元核周胞质内细胞器结构突触超微结构较模型组均有不同程度的改善，主要表现在透射电镜下细胞器肿胀扩张程度的减轻，无大量轴浆空泡化现象出现，突触数量的明显增多，突触前成分内突触小泡数量增多，突触结构没有明显受到破坏，突触后成分致密区变厚等。提示 β -细辛醚及丁香酚对神经突触起到一定的保护或修复作用。景玉宏等^[12]人以氯化铝复制致大鼠AD动物模型，证实了石菖蒲对痴呆大鼠学习记忆具有改善作用，并认为其机制可能与石菖蒲的神经元保护作用及突触可塑性有关。本研究结果

证明, 7 月龄 APPswe/PS1dE9 双转基因痴呆小鼠的脑内蛋白及突触超微结构均受损明显, 脑内 APP 水平高度表达, 经 β -细辛醚治疗后, 痴呆小鼠大脑内海马及皮层的 APP 表达水平受到明显抑制, 海马 CA1 区神经突触超微结构得到不同程度的保护和修复。

综上所述, 我们推测, β -细辛醚能有效改善 APPswe/PS1dE9 双转基因痴呆小鼠学习记忆障碍^[13], 其作用机制可能是通过抑制 APP 的过量表达或促进 APP 分解排泄, 减少 A β 的生成, 减轻 A β 对神经元和神经突触超微结构的毒性损坏, 起到保护和修复突触结构的作用。

参考文献:

- [1] Minogue AM, Schmid AW, Fogarty MP, et al. Activation of the c-Jun N-terminal kinase signaling cascade mediates the effect of Amyloid- β on long-term potentiation and cell death in hippocampus. A role for interleukin-1[J]. J Biol Chem, 2003, 278(30): 27971-27980.
- [2] Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view[J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76, 823-847.
- [3] 邓家刚, 郝二伟, 郭宏伟, 等. 老年性痴呆复方用药规律探讨[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(6): 363365.
- [4] Wei G, Chen YB, Chen DF, et al. β -Asarone inhibits neuronal apoptosis via the CaMKII/CREB/Bcl-2 signaling pathway in an in vitro model and A β PP/PS1 mice[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3): 863-880.
- [5] Li Z, Zhao G, Qian S, et al. Cerebrovascular protection of β -asarone in Alzheimer's disease rats: a behavioral, cerebral blood flow, biochemical and genic study[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(2): 305-312.
- [6] 方永奇, 魏刚, 柯雪红, 等. GC-MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181-182.
- [7] 陈奕芝, 方永奇, 王绮雯, 等. β -细辛醚对 PC12 细胞和乳鼠皮层神经细胞形态学及细胞活力的影响[J]. 中药材, 2007, 30(3): 317-321.
- [8] 江湧, 方永奇, 邹衍衍. β -细辛醚对痴呆小鼠学习记忆能力及 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27: 1126-1127.
- [9] Liu J, Li C, Xing G, et al. Beta-asarone attenuates neuronal apoptosis induced by Beta amyloid in rat hippocampus[D]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(5): 737-746.
- [10] Geng Y, Li C, Liu J, et al. Beta-asarone improves cognitive function by suppressing neuronal apoptosis in the beta-amyloid hippocampus injection rats[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(5): 836-843.
- [11] 闫蓉, 常翔, 杨从, 等. 阿尔兹海默病淀粉样蛋白形成和沉积的发病机制及中医药干预[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 629-632.
- [12] 景玉宏, 冯慎远, 汤晓琴. 石菖蒲对学习记忆的影响及突触机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(6): 38-40.
- [13] 郭俊和, 陈云波, 魏刚, 等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 144-147.

(编辑: 邓响潮)

丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良动物模型的影响

禹玉洪¹, 张国伟¹, 杨晓宁¹, 巫燕莉², 王汝俊², 杜 群², 李燕舞² (1. 亚宝药业集团股份有限公司北京药物研究院, 北京 101111; 2. 广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 观察丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良(FD)动物模型胃肠道分泌及运动功能的影响。**方法** 采用不规则饮食加稀盐酸喂养的方法制备大鼠 FD 模型, 观察丁桂儿脐贴联合用药及丁桂儿口服对 FD 大鼠胃酸、胃蛋白酶、胃肠激素及胃肠动力的影响。**结果** (1)丁桂儿各组对 FD 大鼠模型胃酸、胃蛋白酶分泌无显著影响($P > 0.05$); (2)丁桂儿脐贴小、中、大剂量联合健胃消食片可显著降低 FD 模型大鼠血浆 CCK-8 含量($P < 0.05$), 丁桂儿口服组, 丁桂儿小、中、大剂量联合健胃消食片组, 丁桂儿小、中、大联合莫沙必利组均可显著升高模型大鼠血浆 MTL 含量($P < 0.01$); (3)丁桂儿脐贴小剂量+莫沙必利组、丁桂儿口服组可显著增强肾上腺素负荷小鼠模型的小肠推进率 ($P < 0.05$); (4)丁桂儿脐贴小剂量+阿托品组可显著抑制新斯的明负荷小鼠模型的小肠推进率($P < 0.05$), 而丁桂儿口服药明显增强新斯的明负荷小鼠模型的小肠推进率 ($P < 0.05$)。**结论**

收稿日期: 2013-10-22

作者简介: 禹玉洪, 男, 博士, 总工程师, 研究方向: 从事与药学有关的科研、教学和新药开发工作。Email: yuyuhong@yabaoyaoye.com。通讯作者: 李燕舞, 副研究员, 博士, 研究方向: 中药药理。Email: lyw_7614@126.com。

基金项目: 国家重大新药创制项目(2011zx09201-201-35); 山西省自然科学基金(2011011035-5)。