

白藜芦醇对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力的改善作用

殷 紫<sup>1</sup>, 张二飞<sup>2</sup>, 韩永红<sup>1</sup>, 徐秉忠<sup>1</sup>  
(1. 江苏护理职业学院药学与中药学院, 江苏 淮安 223001; 2. 江苏食品药品职业技术学院制药工程学院, 江苏 淮安 223001)

**摘要:** **目的** 探讨白藜芦醇对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力的改善作用。**方法** 50 只小鼠随机分为模型组、多奈哌齐组 (10 mg/kg) 及白藜芦醇低、中、高剂量组 (25、50、100 mg/kg), 每组 10 只, 10 只 C57BL/6 小鼠作为对照组, 各组灌胃给药 40 d。Morris 水迷宫定位航行实验和空间探索实验分别检测小鼠学习记忆能力, 免疫荧光法检测小鼠海马区星形胶质细胞表达, RT-PCR 法和 ELISA 法分别检测小鼠海马区 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达和水平。**结果** 与模型组比较, 白藜芦醇组缩短逃避潜伏期, 增加穿越平台次数和目标象限停留时间, 降低星形胶质细胞表达及 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达和水平, 以中、高剂量组更显著 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 白藜芦醇可改善 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力, 其机制可能与抑制星形胶质细胞增生和炎症因子释放、减轻炎症反应有关。

**关键词:** 白藜芦醇; 学习能力; 记忆能力; APP/PS1 双转基因小鼠

中图分类号: R966                      文献标志码: A                      文章编号: 1001-1528(2019)02-0298-05  
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.02.011

Improvement effects of resveratrol on the learning and memory abilities of double transgenic APP/PS1 mice

YIN Zi<sup>1</sup>, ZHANG Er-fei<sup>2</sup>, HAN Yong-hong<sup>1</sup>, XU Bing-zhong<sup>1</sup>  
(1. College of Pharmacy and Traditional Chinese Medicine, Jiangsu College of Nursing, Huai'an 223001, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Jiangsu Food & Pharmaceutical Science College, Huai'an 223001, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To explore the improvement effects of resveratrol on learning and memory abilities of double transgenic APP/PS1 mice. **METHODS** Fifty mice randomly assigned into model group, donepezil group (10 mg/kg) and resveratrol low-dose, medium-dose, high-dose groups (25, 50, 100 mg/kg), ten mice in each group, were intragastrically administered with the corresponding agents for 40 d, and ten C57BL/6 mice were recruited into control group. Mouse learning and memory activities were detected by Morris water maze place navigation test and spatial probe test, respectively. Astrocyte expression in mouse hippocampal area was detected by immunofluorescence. *IL-1β*, *IL-6*, *TNF-α* mRNA expressions and levels in mouse hippocampal area were determined by RT-PCR and ELISA, respectively. **RESULTS** Compared with the model group, the resveratrol groups demonstrated shortened escape latent period, increased platform-crossing frequency and target quadrant residence time, decreased astrocyte expression and *IL-1β*, *IL-6*, *TNF-α* mRNA expressions and levels, especially for the medium-dose, high-dose groups ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **CONCLUSION** Resveratrol can improve the learning and memory abilities of double transgenic APP/PS1 mice, whose mechanisms may contribute to inhibiting astrocyte hyperplasia and inflammatory factor release, and alleviating inflammatory reactions.

**KEY WORDS:** resveratrol; learning ability; memory ability; double transgenic APP/PS1 mice

阿尔茨海默病俗称老年痴呆症，是一种起病阴  
袭的渐进性神经退行性疾病，多发病于 65 岁以  
上的老年人，以渐进性发生的学习记忆障碍、语言  
障碍、行为障碍等为主要临床表现<sup>[1-3]</sup>。中国阿尔  
茨海默病协会最近调查显示，我国老年人群中患  
病人數已经超过 700 万<sup>[4]</sup>，预计到 2050 年将  
增加到 2 000 万，成为世界上患病人口最多、增  
长最快的国家，给患者、家庭、社会、医疗带来  
沉重负担。目前，治疗阿尔茨海默病比较有效  
的药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、利凡  
斯的明、加兰他敏，以及 NMDA 受体拮抗剂  
美金刚<sup>[5]</sup>，但长期服用引起的副作用或不良反  
应在一定程度上限制了临床应用，故开发一种  
安全有效的治疗药物显得尤为重要。

白藜芦醇是一种首次从毛叶藜芦根部分离出  
来的非黄酮类多酚化合物，后来从虎杖、花生、  
桑葚等植物中也发现了这种天然活性成分，具  
有抗肿瘤、抗氧化、抗自由基、抗衰老、保肝、  
保护心血管等多种药理作用<sup>[6-7]</sup>。近年来，白  
藜芦醇对包括阿尔茨海默病在内的神经退行性  
疾病神经保护作用越来越受到科研人员重视，  
它对阿尔茨海默病的延缓作用主要表现为抑制  
A $\beta$ （ $\beta$ -淀粉样蛋白）生成、稳定微管相关蛋白、  
抑制炎症、抗氧化等方面。刘贵珊等<sup>[8]</sup>发现，  
白藜芦醇可通过提高脑组织抗氧化能力来改善  
D-半乳糖致衰老模型小鼠的学习记忆能力；王  
宇等<sup>[9]</sup>报道，白藜芦醇可通过抑制炎症反应来  
提高海马神经元数量，从而达到治疗阿尔茨海  
默病的作用，但鲜有关于白藜芦醇是否通过抑  
制 APP/PS1 双转基因小鼠海马区胶质细胞增  
生、促炎症因子释放来改善学习记忆能力的报  
道。因此，本实验将进行该方面的研究，并探  
讨其机制。

## 1 材料

1.1 试药 白藜芦醇（批号 R5010，含有量  
≥ 99%）、多奈哌齐（批号 664081，含有量  
≥ 95%）、牛血清白蛋白均购于美国 Sigma  
公司；FITC 标记的山羊抗小鼠的二抗购于美  
国 Jackson 公司；DAPI 染色液购于上海碧云  
天生物技术有限公司；RNA i-solater Total  
RNA Extraction Reagent 购于诺唯赞生物技  
术有限公司；RevertAid<sup>TM</sup> First Strand cDNA  
Synthesis Kit、PCR Master Mix Kit 购自美国  
Thermo 公司；小鼠 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  ELISA  
试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

1.2 仪器 Morris 水迷宫系统（费德仪器有限公

司）；冰冻切片机（HM525，北京华兴科仪科技  
发展有限公司）；倒置荧光生物显微镜（FM-500，  
上海普丹光学仪器有限公司）；PCR 仪（MG96G，  
杭州朗基科学仪器有限公司）；凝胶成像系统  
（2500R，上海天能科技有限公司）；紫外可见  
分光光度计（UV9100）、酶标仪（DNM-9602A）  
（邢台润联机械设备有限公司）。

1.3 动物 野生型 C57BL/6 小鼠购自上海杰思捷  
实验动物有限公司，合格证号 SCXK（沪）2013-  
0006；9 月龄 APP/PS1 双转基因 C57BL/6 小鼠  
购自南京大学模式动物研究所，合格证号 SCXK  
（苏）2010-0021。每笼 2~3 只小鼠，自由饮  
食饮水，12 h 昼夜交替饲养，室温（22±2）℃，  
相对湿度 55%~65%。

## 2 方法

2.1 分组及给药 10 只 C57BL/6 小鼠作为对  
照组；50 只 APP/PS1 双转基因小鼠随机分为模  
型组、多奈哌齐组（10 mg/kg）及白藜芦醇低、  
中、高剂量组（25、50、100 mg/kg），每组  
10 只。白藜芦醇组小鼠灌胃含相应剂量的药物  
（1% CMC-Na 助溶），每天 1 次，连续 40 d；  
模型组、对照组小鼠灌胃等容量生理盐水（含  
1% CMC-Na）<sup>[8-10]</sup>。

2.2 Morris 水迷宫定位航行实验<sup>[11]</sup> 给药后，  
将小鼠从平台所在象限的对侧头朝池壁放入水  
中，进行定位航行实验，共 5 d（训练 4 d+正  
式实验 1 d），其间记录小鼠找到并爬上平台的  
线路图和所需时间，即为小鼠游泳路程和逃避  
潜伏期。如果小鼠逃避潜伏期超过 60 s，则引  
导其爬上平台并停留 10 s，并将逃避潜伏期设  
定为 60 s，根据各组小鼠的游泳路程和逃避  
潜伏期比较其学习能力。

2.3 Morris 水迷宫空间探索实验<sup>[11]</sup> 定位航  
行实验结束后撤除平台，将小鼠从平台所在象  
限的对侧头朝池壁放入水中，记录 60 s 内小  
鼠穿越平台次数及在原平台所在象限停留时间，  
并对所得数据进行分析。

2.4 组织切片 检测完学习记忆能力后，10%  
水合氯醛麻醉小鼠，仰放于手术台上，去毛，  
剪开胸腔，暴露心脏，用预冷生理盐水进行心  
脏灌注，待小鼠肝脏变白后换成 4% 多聚甲  
醛进行灌注，直到肝脏变硬、四肢及尾巴僵  
硬为止，断头取脑，将脑组织放入 30% 蔗糖  
溶液中，4℃ 下过夜，再包埋于 -80℃ 冰箱  
中冻实，置于 -20℃ 冰冻切片机中作连续冠  
状切片，片厚 5  $\mu$ m，隔十取一，置于 4℃ 切

片盒中备用<sup>[12]</sup>。

2.5 脑内星型胶质细胞表达检测 采用免疫荧光法。脑组织切片置于4%多聚甲醛中固定30 min, 1% PBS 洗涤3次后1% Tritox X-100 充分透化30 min, 1% PBS 洗涤3次后加入5% BSA 溶液, 室温下孵育30 min, 加入小鼠抗 GFAP 稀释液(1:300), 4℃下孵育过夜, 1% PBS 洗涤3次后加入 FITC 标记的山羊抗小鼠的二抗稀释液(1:500), 1% PBS 洗涤3次后加入 DAPI 染色液(1:50), 室温下避光放置10 min, 倒置荧光显微镜下观察拍照<sup>[13]</sup>, 重复3次。

2.6 IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 表达检测 参照 RNA isolater 说明书操作步骤提取小鼠海马区 RNA, RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit 反转成 cDNA, PCR Master Mix Kit 构建 PCR 反应, 引物序列见表1。反应条件为95℃预变性2 min, 95℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸1 min, 扩增40个循环, 72℃终延伸10 min<sup>[13]</sup>, 以β-actin 为内参。然后, 所得结果用琼脂糖凝胶电泳及凝胶成像系统分析, Image J 图像分析软件对条带进行吸光度扫描, 结果用相对光密度(光密度<sub>目的基因</sub>/光密度<sub>β-actin</sub>)表示。

2.7 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平检测 取小鼠脑组

表 1 引物序列  
Tab. 1 Primer sequences

| 基因      | 方向 | 序列                        |
|---------|----|---------------------------|
| IL-1β   | 正向 | AAACAGATGAAGTGCTCCTTCCAGG |
|         | 反向 | TGGAGAACACCACTTGTGCTCCA   |
| IL-6    | 正向 | CATCCTCGACGGCATCTCAGC     |
|         | 反向 | TTGGGTCAGGGGTGTTATTG      |
| TNF-α   | 正向 | AGCCGATGGGTTGTA           |
|         | 反向 | ACTTGGGCAGATTGA           |
| β-actin | 正向 | GGGAAATCGTGCCTGACAT       |
|         | 反向 | TCAGGAGGACAAATGATCTTG     |

织0.1 g, 加入1% PBS 制成1 mL 匀浆, 按照 ELISA 试剂盒说明书操作步骤在450 nm 波长处测定吸光度, 根据回归方程计算蛋白浓度, 重复3次。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 17.0 软件进行处理, 数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 白藜芦醇对小鼠学习能力的影响 图1、表2显示, 与对照组比较, 第2天(训练)开始模型组小鼠逃避潜伏期显著延长( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 第4天(训练)、第5天(正式实验)白藜芦醇中、高剂量组小鼠逃避潜伏期显著缩短( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

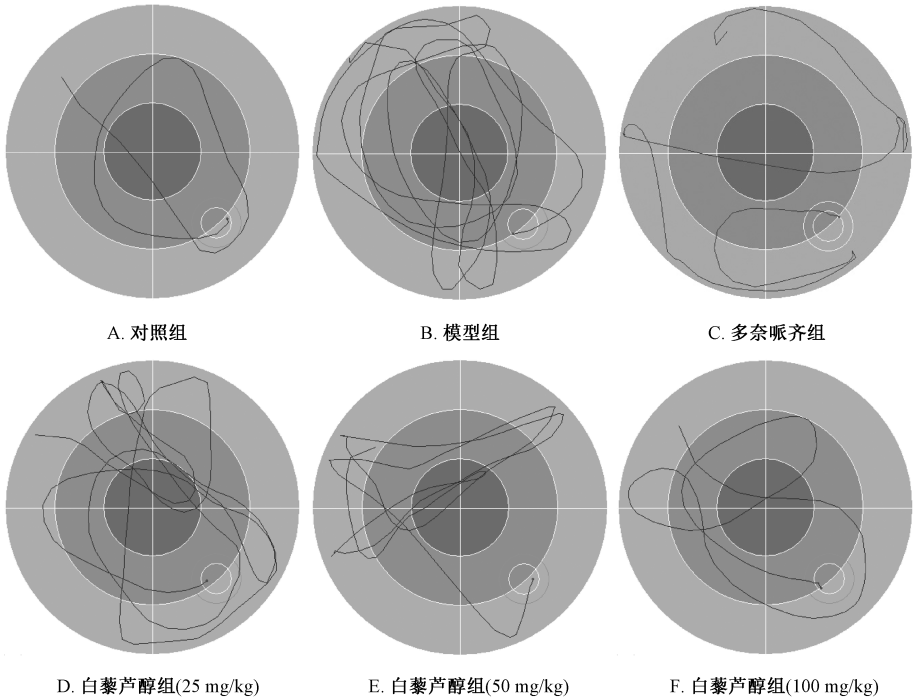


图 1 各组游泳路线  
Fig. 1 Swimming routes in various groups

表 2 白藜芦醇对逃避潜伏期的影响 (s,  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )  
Tab. 2 Effects of resveratrol on escape latent period (s,  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别               | 天数/d        |                         |                          |                          |                          |
|------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                  | 1           | 2                       | 3                        | 4                        | 5                        |
| 对照组              | 54.59±9.74  | 42.01±5.74              | 34.59±4.21               | 24.19±1.74               | 14.76±6.44               |
| 模型组              | 58.26±6.74  | 52.04±8.32 <sup>*</sup> | 44.05±4.55 <sup>**</sup> | 38.96±4.74 <sup>**</sup> | 32.98±5.82 <sup>**</sup> |
| 多奈哌齐组            | 57.34±5.73  | 50.74±8.06              | 40.97±9.06 <sup>#</sup>  | 25.78±7.28 <sup>##</sup> | 18.58±9.91 <sup>##</sup> |
| 白藜芦醇组(25 mg/kg)  | 58.40±10.37 | 52.47±6.08              | 45.19±7.09               | 35.78±2.78               | 29.58±9.29               |
| 白藜芦醇组(50 mg/kg)  | 57.82±8.86  | 51.10±5.04              | 42.59±6.12               | 32.97±4.71 <sup>#</sup>  | 24.67±4.64 <sup>#</sup>  |
| 白藜芦醇组(100 mg/kg) | 56.99±9.44  | 50.91±11.09             | 41.47±6.40               | 30.29±6.01 <sup>##</sup> | 20.36±6.12 <sup>##</sup> |

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$

3.2 白藜芦醇对小鼠记忆能力的影响 表 3 显示,与对照组比较,模型组穿越平台次数、目标象限停留时间显著减少 ( $P<0.01$ );与模型组比较,白藜芦醇中、高剂量组两者显著增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

3.3 白藜芦醇对小鼠海马区星形胶质细胞表达的影响 图 2、表 4 显示,与对照组比较,模型组海马区凋亡细胞显著增多 ( $P<0.01$ );与模型组比较,白藜芦醇中、高剂量组大脑皮层神经细胞凋亡率显著降低 ( $P<0.01$ )。

表 3 白藜芦醇对穿越平台次数和目标象限停留时间的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 3 Effects of resveratrol on platform-crossing frequency and target quadrant residence time ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别               | 穿越平台次数/次                | 目标象限停留时间/s               |
|------------------|-------------------------|--------------------------|
| 对照组              | 5.29±2.62               | 20.74±3.58               |
| 模型组              | 1.84±1.80 <sup>**</sup> | 12.04±3.66 <sup>**</sup> |
| 多奈哌齐组            | 4.34±5.73 <sup>##</sup> | 15.74±6.06 <sup>#</sup>  |
| 白藜芦醇组(25 mg/kg)  | 2.40±1.73               | 12.47±2.08               |
| 白藜芦醇组(50 mg/kg)  | 3.99±2.86 <sup>#</sup>  | 14.32±2.52 <sup>#</sup>  |
| 白藜芦醇组(100 mg/kg) | 4.25±2.44 <sup>##</sup> | 16.91±2.09 <sup>#</sup>  |

注:与对照组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$

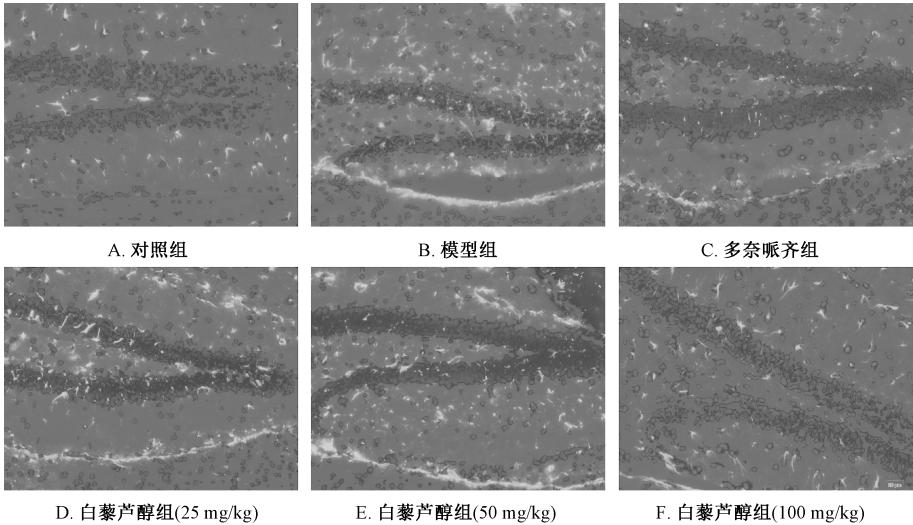


图 2 各组星形胶质细胞表达

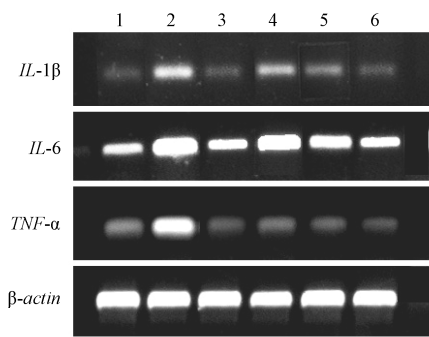
Fig. 2 Astrocyte expressions in various groups

表 4 白藜芦醇对星形胶质细胞表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )  
Tab. 4 Effect of resveratrol on astrocyte expression ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别               | GFAP <sup>+</sup> 细胞/%   |
|------------------|--------------------------|
| 对照组              | 5.11±1.50                |
| 模型组              | 21.78±2.43 <sup>**</sup> |
| 多奈哌齐组            | 8.94±5.37 <sup>##</sup>  |
| 白藜芦醇组(25 mg/kg)  | 19.75±2.06               |
| 白藜芦醇组(50 mg/kg)  | 15.55±2.18 <sup>##</sup> |
| 白藜芦醇组(100 mg/kg) | 10.58±5.18 <sup>##</sup> |

注:与对照组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$

3.4 白藜芦醇对小鼠海马区  $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$  mRNA 表达的影响 图 3、表 5 显示,与对照组比较,模型组  $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$  mRNA 表达显著上升 ( $P<0.01$ );与模型组比较,白藜芦醇中、高剂量组三者 mRNA 表达显著降低 ( $P<0.01$ ),同时低剂量组  $IL-1\beta$  mRNA 表达也显著降低 ( $P<0.05$ )。



注：1~6 分别为对照组、模型组、多奈哌齐组、白藜芦醇组（25、50、100 mg/kg）

图 3 各组 IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 表达

Fig. 3 IL-1β, IL-6 and TNF-α mRNA expressions in various groups

表 5 白藜芦醇对 IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 表达的影响 (x̄±s, n=10)

Tab.5 Effects of resveratrol on IL-1β, IL-6 and TNF-α mRNA expressions (x̄±s, n=10)

| 组别               | IL-1β       | IL-6        | TNF-α       |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照组              | 1.00±0.04   | 1.00±0.04   | 1.00±0.03   |
| 模型组              | 3.26±0.28** | 5.21±0.81** | 6.09±0.77** |
| 多奈哌齐组            | 1.17±0.16## | 2.09±0.18## | 1.54±0.20## |
| 白藜芦醇组(25 mg/kg)  | 2.72±0.46#  | 4.89±0.58   | 4.54±0.52   |
| 白藜芦醇组(50 mg/kg)  | 2.17±0.36## | 3.76±0.56## | 3.75±0.31## |
| 白藜芦醇组(100 mg/kg) | 1.64±0.09## | 2.91±0.19## | 2.63±0.35## |

注：与对照组比较，\*\* P<0.01；与模型组比较，# P<0.05，## P<0.01

3.5 白藜芦醇对小鼠海马区 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平的影响 表 6 显示，与对照组比较，模型组 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平显著升高 (P<0.01)；与模型组比较，白藜芦醇中、高剂量组三者水平显著降低 (P<0.01)，同时低剂量组 IL-1β 水平也显著降低 (P<0.05)。

表 6 白藜芦醇对 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平的影响 (ng/L, x̄±s, n=10)

Tab.6 Effects of resveratrol on IL-1β, IL-6 and TNF-α levels (ng/L, x̄±s, n=10)

| 组别               | IL-1β        | IL-6           | TNF-α          |
|------------------|--------------|----------------|----------------|
| 对照组              | 1.59±0.74    | 8.00±0.34      | 58.18±5.23     |
| 模型组              | 39.26±7.88** | 108.21±10.81** | 164.09±13.17** |
| 多奈哌齐组            | 18.34±3.49## | 40.19±3.09##   | 61.36±5.59##   |
| 白藜芦醇组(25 mg/kg)  | 29.72±4.06#  | 101.89±5.28    | 145.54±6.02    |
| 白藜芦醇组(50 mg/kg)  | 21.47±3.86## | 81.76±5.56##   | 72.75±6.09##   |
| 白藜芦醇组(100 mg/kg) | 16.14±3.94## | 50.91±11.09##  | 71.63±9.95##   |

注：与对照组比较，\*\* P<0.01；与模型组比较，# P<0.05，## P<0.01

4 讨论

在阿尔茨海默病研究过程中，出现了多种动物模型，如兴奋性氨基酸毒性损害模型、脑室注射

Aβ<sub>1-42</sub> 模型等<sup>[14-15]</sup>。随着转基因及克隆技术的快速发展，科学家将与阿尔茨海默病相关的人突变基因淀粉样前体蛋白（APP）基因、早老素-1（PS1）基因、Tau 蛋白基因中的 1 个或几个转入 C57BL/6 小鼠等啮齿动物的生殖细胞中，使这些突变基因稳定表达并遗传给后代，达到模拟人类发病及其进程的目的<sup>[16]</sup>。根据转入基因数目的多少，可将阿尔茨海默病转基因小鼠分为单转、双转和多转，其中单转不足以模拟发病进程，而多转在后期可能会引起其他未知基因的突变，不可控性强，故 APP/PS1 双转基因小鼠是最佳动物模型。

本实验发现，与对照组比较，模型组小鼠有着更长的逃避潜伏期与航行线路，并且穿越平台次数与目标象限停留时间明显减少，表明模型可靠性高；给予白藜芦醇后，不仅缩短了逃避潜伏期及游泳距离，还增加了穿越平台次数及停留时间，表明该成分可提高小鼠学习记忆能力，并呈剂量依赖性。

目前大多数学者认为，神经炎症在阿尔茨海默病发病中起着重要的作用，其过程是由星形胶质细胞和小胶质细胞释放的细胞因子介导，并参与免疫反应。其中，星形胶质细胞是体积最大、分布最广的一类胶质细胞，它从胞体发出许多长而分支的突起，伸展并填充于神经元胞体及突触之间，发挥支持和分隔的作用<sup>[17]</sup>；它在生理状态下呈静止状态，而当脑内 Aβ 大量沉积时呈活化状态，细胞肿胀、肥大、突出增多，胶质纤维酸性蛋白（GFAP）表达增强，并释放 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性介质，导致脑内临近的神经元变性死亡<sup>[18]</sup>。

由于脑内海马区发挥记忆作用及方向定位作用，故本实验通过免疫组织化学染色法检测了小鼠脑内海马 DG 区 GFAP 表达。结果，模型组小鼠脑内海马区 GFAP 阳性细胞比例达 (21.78 ± 2.43)%，显著高于对照组，并且 IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 表达和水平也显著升高，而给予白藜芦醇后阳性细胞比例明显减少，3 种炎性因子增强作用也被明显逆转，显示了该成分对炎症反应的抑制作用，也进一步印证它可通过减少脑内海马区星形胶质细胞增生及炎症因子表达来改善小鼠学习记忆能力。

综上所述，白藜芦醇可改善 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力，可能是通过抑制脑内海马区星形胶质细胞增生及炎性因子释放、减轻炎症反应来发挥治疗作用。本实验可为治疗阿尔茨海默病等

神经退行性疾病开辟新途径，具有广阔的临床应用前景和重大的社会经济价值。

参考文献：

[ 1 ] Selkoe D J. Alzheimer’s disease is a synaptic failure [ J ]. *Science*, 2002, 298(5594) : 789-791.

[ 2 ] Wilcock D M, Gharkholonarehe N, Van Nostrand W E, *et al.* Amyloid reduction by amyloid-beta vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer’s disease [ J ]. *J Neurosci*, 2009, 29(25) : 7957-7965.

[ 3 ] Malthankar-Phatak G H, Lin Y G, Giovannone N, *et al.* Amyloid deposition and advanced age fails to induce Alzheimer’s type progression in a double knock-in mouse model [ J ]. *Aging Dis*, 2012, 3(2) : 141-155.

[ 4 ] 王华丽, 于 欣. 中国阿尔茨海默病的流行病学现状 [ J ]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(6) : 358-360.

[ 5 ] 解恒革. 阿尔茨海默病的药物治疗 [ J ]. *世界临床药物*, 2017, 38(2) : 83-87.

[ 6 ] 王 睿, 王 琪, 金明顺, 等. 白藜芦醇对围绝经期抑郁症模型小鼠行为学影响及机制分析 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4) : 132-139.

[ 7 ] 张艳茹, 贺永贵, 伊红丽, 等. 白藜芦醇神经系统保护作用的研究进展 [ J ]. *河北联合大学学报 ( 医学版 )*, 2014, 16(2) : 162-164.

[ 8 ] 刘贵珊, 杨 博, 张泽生, 等. 白藜芦醇对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力和脑组织抗氧化能力的影响 [ J ]. *食品科学*, 2014, 35(5) : 204-207.

[ 9 ] 王 宇, 黄 清, 董明睿, 等. 白藜芦醇对  $\beta$ -淀粉样蛋白致

小鼠学习记忆障碍改善作用的机制研究 [ J ]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(6) : 518-521.

[ 10 ] 邵 娜, 杨庆宇. 白藜芦醇对高血脂模型小鼠的预防作用和对模型金黄地鼠的改善作用研究 [ J ]. *中国药房*, 2017, 28(31) : 4393-4397.

[ 11 ] 靳艳君. 五味子水提取液对 APP/PS1 小鼠大脑皮层神经细胞保护作用研究 [ J ]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(4) : 30-33.

[ 12 ] 孔 亮, 姚璎珈, 教亚男, 等. 蛇床子素对机械性脑损伤小鼠的抗炎抗凋亡作用研究 [ J ]. *中国药理学通报*, 2015, 31(7) : 999-1004.

[ 13 ] 李少恒, 教亚男, 姚璎珈, 等. 蛇床子素对感染 APP 基因的神经元突触的保护作用 [ J ]. *中国药理学通报*, 2015, 31(10) : 1383-1388.

[ 14 ] 汤双红, 肖佳欢, 王 芸, 等. “益肾调督”电针法对  $A\beta_{1-42}$  诱导的痴呆模型大鼠海马中  $A\beta$  相关清除酶的影响 [ C ] //第十九届中国科协年会——分 11 针灸脑科学研究高层论坛论文集. 长春: 中国科学技术协会, 吉林省人民政府, 2017.

[ 15 ] 金美玉, 吴建龙, 金清华, 等. 急性应激大鼠的海马 DG 区兴奋性氨基酸在空间学习记忆中的变化 [ J ]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(5) : 893-896.

[ 16 ] Coomaraswamy J, Kilger E, Wölfling H, *et al.* Modeling familial Danish dementia in mice supports the concept of the amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(17) : 7969-7974.

[ 17 ] 杨同章, 沈 伟. 阿尔茨海默病与炎症 [ J ]. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 10(19) : 109-111.

[ 18 ] 蔡志友, 吴 芳, 晏 勇. 星形胶质细胞与阿尔茨海默病 [ J ]. *重庆医学*, 2009, 38(6) : 733-735.