

小檗碱对铝过负荷致小鼠慢性脑损伤的保护作用及机制

刘北忠, 张 静, 杨俊卿*, 周岐新

(重庆医科大学 临床检验诊断学教育部重点实验室, 药学院 药理教研室,

重庆市生物化学与分子药理学重点实验室, 重庆 400016)

摘 要:目的 观察小檗碱对铝过负荷致大鼠慢性脑损伤的保护作用及机制。方法 采用 AlCl_3 (Al^{3+} , 400 mg/kg) ig 大鼠, 建立铝过负荷致大鼠慢性脑损伤的动物模型, 并在每次铝给予 4 h 后, 小檗碱 (100 mg/kg) ig 大鼠, 观察大鼠行为学、组织病理学、生化酶学、单胺氧化酶-B (MAO-B) mRNA 及蛋白表达水平变化。结果 铝过负荷能明显导致大鼠被动回避性学习记忆能力和空间识别能力障碍、海马神经元损伤, 使其脑组织乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 活性显著降低, 而胆碱酯酶 (AChE) 活性显著升高, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性显著降低, 而丙二醛 (MDA) 水平显著升高, MAO-B 活性与 MAO-B mRNA 及蛋白表达水平显著增加; 小檗碱能明显改善铝过负荷大鼠的学习记忆能力障碍, 明显减轻铝过负荷大鼠海马神经细胞的损伤, 明显阻遏铝过负荷大鼠海马组织 ChAT 与 SOD 活性的降低, AChE 活性与 MDA 水平的增高、MAO-B 活性及其 mRNA 与蛋白表达的增加。结论 小檗碱对铝过负荷致大鼠慢性脑损伤有明显的保护作用, 其作用机制除了与抗氧化应激损伤有关外, 尚与增强胆碱能神经元功能与多巴胺神经功能有关。

关键词:小檗碱; 铝过负荷; 脑损伤

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)09-1351-05

Protection and mechanism of berberine against chronic brain injury induced by aluminum-overload in rats

LIU Bei-zhong, ZHANG Jing, YANG Jun-qing, ZHOU Qi-xin

(Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics of Ministry of Education, Department of Pharmacology, Chongqing Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To study the protection and mechanism of berberine against chronic brain injury. **Methods** The chronic brain injury model of rats were established via intragastric administration of aluminum trichloride (400 mg/kg), and berberine (100 mg/kg) was intragastrically administered 4 h following the aluminum administration. The changes of behavior, histopathology, biochemical enzyme, and the expression of MAO-B mRNA, and protein in rat brain tissue were observed. **Results** Aluminum-overload could markedly induce impairments of avoidant learning and memory function, spatial distinguish function and injury of hippocampal neurons in rats, while ChAT activities significantly decreased but AChE activities increased, SOD activities significantly decreased but MDA contents increased, MAO-B activities, expression of MAO-B mRNA, and protein significantly increased in rat brain tissue. The administration of berberine could significantly prevent rats from the impairment of learning and memory function and hippocampal neuron injury, while significantly inhibit the decreasing of ChAT and SOD activities, the increasing of AChE activities, MDA contents, and MAO-B activities, and the expression of MAO-B mRNA and protein. **Conclusion** Berberine has an obvious protective effect against chronic brain injury. In addition to combating oxidative stress impairment, the mechanism of the protection is also related to enhancing the function of cholinergic and dopamine neurons.

Key words: berberine; aluminum-overload; brain injury

以阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD)、Hunting-

ton's 病与肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等为代表的神经元退行性疾病已成

收稿日期: 2007-12-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672211, 30300449); 重庆市科委自然科学基金资助项目 (048528)

作者简介: 刘北忠 (1970—), 男, 重庆市人, 副教授, 博士, 主要从事分子药理学研究。

Tel: (023) 66645783 E-mail: liubeizhong@yahoo.com.cn

* 通讯作者 杨俊卿 Tel: (023) 68485038 E-mail: cqjyang2004@yahoo.com.cn

为严重困扰老年健康的最大难题之一。有报道,国外65岁以上的老年人AD患病率为3%~8%,80岁以上的老人患病率超过20%^[1]。目前全球AD患者估计超过1500万人,仅我国就有350万。AD已成为继心脏病、癌症之后与脑卒中同处于第3位的老年人致死性疾病,并对家庭和社会造成巨大经济负担。

目前用于临床治疗AD的药物主要是乙酰胆碱脂酶(AchE)抑制剂如tacrine和中药绵毛鹿茸草 *Monochasma savatieri* Franch. ex Maxim. (千重塔)提取的石杉碱甲,但这些药物的不良反应均较大,且由于相关机制的不甚明了导致疗效不能令人满意。因此,深入研究神经元退变的发病机制和开发有效的防治药物已成为老年医学、神经病学和神经药理学的重要课题。

黄连是毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的根茎,盛产于三峡库区。其性苦、味寒,具有清热燥湿、清心除烦、泻火解毒的功效。目前关于黄连的研究主要从黄连组方(黄连解毒汤)进行,研究极其繁杂。黄连组方及单体小檗碱(黄连素, berberine)对多种原因导致的学习记忆损伤以及PD有保护作用^[2~4]。但是,小檗碱对铝神经毒性的作用研究尚未见报道,本研究采用铝过负荷致神经元退变大鼠模型,观察小檗碱对铝神经毒性的保护作用,并对其机制进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 仪器: DTT-2型大鼠跳台仪与DMS-2型电脑全自动程控Morris水迷宫(中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所),高速冷冻离心机(美国Sigma公司),UV-265紫外分光光度计(日本岛津),PCR扩增仪(美国Gene Cycle™, Bio-Rad公司),凝胶电泳成像分析系统(美国Bio-Rad公司)。

1.2 试剂与药物: $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和葡萄糖酸钠为国产分析纯,临用前用蒸馏水配制;小檗碱(重庆科瑞制药厂,质量分数>99%),临用前用0.5%羧甲基纤维素钠配制;乙酰胆碱转移酶(ChAT)、AchE、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、单胺氧化酶-B(MAO-B)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;RT-PCR试剂盒(日本TaKaRa)。

1.3 动物、分组及给药: 清洁级Wistar大鼠,雄性,体重180~220 g,由重庆医科大学动物实验中心提供[动物生产许可证号: SCXK(渝)2005002]。大鼠按体重随机分成3组,每组10只,即对照(溶剂为0.5%羧甲基纤维素钠)组,模型(Al^{3+} , 400 mg/

kg^[5])组与小檗碱(100 mg/kg^[6])组。ig给药体积1 mL/100 g,在给予铝4 h后给予受试药物,每天1次,1周给药5 d,连续3个月。实验过程中,模型组有2只动物死亡,剔除。

1.4 行为学测试: 包括跳台法与水迷宫法,分别测试大鼠的被动回避性学习记忆能力与空间识别能力。

1.4.1 跳台法: 分别在给予药物3个月次日,用跳台法测定每组大鼠被动回避性学习记忆能力。先将动物放入反应箱中适应1 min,然后通以电压为36 V的交流电5 min,大鼠遭受电击会跳上安全平台,而走下平台后会再次遭受电击,记录5 min,大鼠遭受电击次数,作为大鼠学会逃避电击的学习能力。24 h后测定大鼠的记忆成绩,把大鼠置于安全平台上,记录大鼠第1次跳下平台的时间即潜伏期,以此潜伏期作为大鼠的记忆成绩,超过5 min记为5 min。

1.4.2 水迷宫法: 每组大鼠在完成被动回避性学习记忆能力测试后,用Morris水迷宫进行大鼠空间定向能力测试。水温24~25℃。整个训练过程分为2个阶段: 第1阶段,第1次训练时将大鼠放到平台上适应1 min,后让其自由游泳至平台,3 min内未找到平台者,实验者协助将其引至平台,从第2天起,每天分上、下午分段训练,每段训练4次,每次训练时选择1个人水点,将大鼠面向池壁放入水中,让大鼠进行定向航行,持续训练4 d;第2阶段,即在第5天时进行测试,撤去平台,并任意将大鼠从最后1次训练时的入水方位放入,电脑记录大鼠第1次跨越原平台的时间即寻台潜伏期,以此潜伏期作为大鼠的空间定向能力成绩,超过2 min以2 min计算。

1.5 脑组织病理形态学观察: 大鼠用戊巴比妥(40 mg/kg, ip)麻醉,用100 mL 0.9%生理盐水(含250 U肝素)经心脏进行在体灌流,随后用含3.5%甲酸的0.1 mol/L磷酸缓冲液(pH 7.2)进行在体脑组织固定。完整分离脑组织,保存在固定液中2~7 d。脑组织冠状切面切片,HE染色镜检。

1.6 脑组织ChAT、AchE、SOD活性和MDA水平测定: 在完成全部行为学测试后,处死大鼠,分离其海马,用生理盐水制成10%匀浆,按相关试剂盒说明书进行具体操作测定。

1.7 脑组织MAO-B活性、mRNA及蛋白表达水平的检测: 10%海马及皮质组织匀浆各取0.1 mL,按照MAO-B试剂盒说明书中的操作步骤测定MAO-B活性。参照大鼠MAO-B基因库,根据cDNA设计引物,引物由北京鼎国生物技术发展中

心合成,用来扩增 535 bp 的 MAO-B 片段。另外从北京鼎国生物技术发展中心购买 GADPH 引物一对作为内参照,用来扩增 983 bp 的 GADPH 片段。MAO-B 的上游引物为 5'-TGCTAGATAA-GATCTGCTGG-3',下游引物为 5'-ATCCAA-TGTGTACGCAATTG-3';GADPH 的上游引物为 5'-TGAAGGTCGGTGTCAACGGATTTGGC-3';下游引物为 5'-CATGTAGGCCATGAGGTC-CACCAC-3'。PCR 反应条件为 95 ℃、5 min 预变性,95 ℃、1 min,60 ℃、55 s 与 72 ℃、90 s,27 个循环,72 ℃、10 min。扩增产物以 2% 琼脂糖凝胶电泳,Bio-Rad 凝胶成像分析系统成像与分析。Western blotting 测定 MAO-B 蛋白表达水平,以 β -actin 为参照,辣根过氧化物酶系统显色,用可见-紫外光凝胶扫描分析系统对蛋白条带进行分析。

1.8 统计学方法:实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件包进行方差分析,组间差异采用 Dunnett t 方法进行显著性检验。

2 结果

2.1 小檗碱对铝过负荷致大鼠学习记忆障碍的影响:与对照组比较,模型组大鼠 5 min 内学会逃避电击而需要的电击次数明显增加,而跳台潜伏期明显缩短,寻台潜伏期明显延长。与模型组比较,小檗碱组大鼠学会逃避电击而需要的次数明显减少,而跳

台潜伏期明显延长,寻台潜伏期明显缩短,见表 1。

2.2 小檗碱对铝过负荷致大鼠海马神经元损伤的作用:对照组神经细胞排列紧密,层次分明,细胞形态清晰、正常;模型组出现明显细胞核固缩,神经细胞数目减少,细胞排列层次减少;小檗碱组尽管仍可见少量细胞损伤,但大部分细胞形态及排列接近对照组,见图 1。

2.3 小檗碱对铝过负荷大鼠脑组织生化指标的影响:与对照组比较,模型组大鼠的 ChAT 与 SOD 活性明显降低;AchE 活性、MDA 水平与 MAO-B 活性显著增高。与模型组比较,小檗碱组 ChAT 与 SOD 活性均明显增加;AchE 活性、MDA 水平与 MAO-B 活性显著降低,见表 2。

表 1 小檗碱对铝过负荷致大鼠被动回避性学习记忆能力与空间识别能力损害的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of berberine on impairment of avoidant learning and memory function and spatial distinguish function induced by aluminum-overload in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/ 只	被动回避性学习记忆能力		空间识别能力	
			训练次数/次	跳台潜伏期/s	寻台潜伏期/s	寻台潜伏期/s
对照	—	10	1.25 ± 0.46	299.12 ± 30.00	19.75 ± 4.10	
模型	400	8	5.56 ± 0.31**	26.18 ± 16.25**	36.13 ± 3.12**	
小檗碱	100	10	2.43 ± 0.49**	232.83 ± 8.68**	21.33 ± 6.62**	

与对照组比较: **P<0.01; 与模型组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs control group; **P<0.01 vs model group

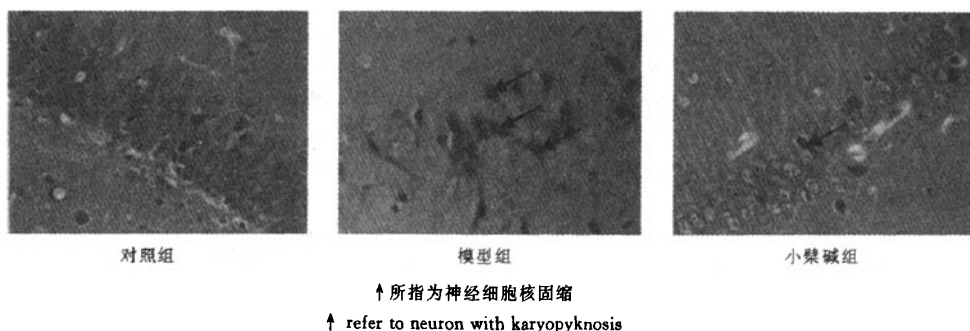


图 1 小檗碱对铝过负荷致大鼠海马神经元损伤的影响

Fig. 1 Effect of berberine on impairment of hippocampal neurons induced by aluminum-overload in rats

表 2 小檗碱对铝过负荷大鼠脑组织 ChAT、AchE、SOD、MAO-B 活性及 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=4)

Table 2 Effect of berberine on ChAT, AchE, SOD and MAO-B activities and MDA level

in brain tissue of aluminum-overload rats ($\bar{x} \pm s$, n=4)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	ChAT/ (nU · mg ⁻¹)	AchE/ (nU · mg ⁻¹)	SOD/ (nU · mg ⁻¹)	MDA/ (nmol · mg ⁻¹)	MAO-B/ (nU · mg ⁻¹)
对照	—	988.16 ± 90.00	0.31 ± 0.02	39.63 ± 3.57	0.26 ± 0.13	0.43 ± 0.09
模型	400	190.02 ± 34.88**	0.99 ± 0.13**	14.04 ± 2.62**	1.93 ± 0.27**	1.87 ± 0.33**
小檗碱	100	674.90 ± 119.26**	0.48 ± 0.09**	35.01 ± 3.52**	0.72 ± 0.15**	0.89 ± 0.10**

与对照组比较: **P<0.01; 与模型组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs control group; **P<0.01 vs model group

2.4 小檗碱对铝过负荷大鼠脑组织 MAO-B mRNA 及蛋白表达的影响:RT-PCR 与 Western blotting 的检测结果显示,与对照组相比,模型组大鼠脑组织 MAO-B mRNA 与蛋白表达均明显增加。与模型组比较,小檗碱组大鼠脑组织 MAO-B mRNA 与蛋白表达均显著性下降,见图 2、3 及表 3。

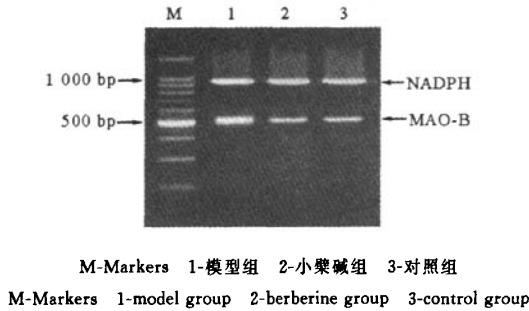


图 2 RT-PCR 检测 MAO-B mRNA 表达水平
Fig. 2 Expression of MAO-B mRNA analyzed by RT-PCR

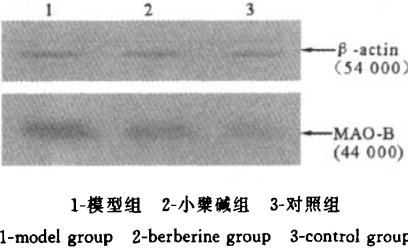


图 3 Western blotting 检测 MAO-B 的蛋白表达水平
Fig. 3 Expression of MAO-B protein analyzed by Western blotting

表 3 小檗碱对铝过负荷大鼠脑组织 MAO-B mRNA 及蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Effect of berberine on mRNA and protein expression of MAO-B in brain tissue of aluminum-overload rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	MAO-B/NADPH	MAO-B/β-actin
对照	—	0.54 ± 0.01	1.87 ± 0.24
模型	400	1.09 ± 0.01**	6.35 ± 0.11**
小檗碱	100	0.67 ± 0.03**	3.24 ± 0.28**

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group

3 讨论

ChAT 和 AchE 表达和活性改变是胆碱能神经元功能变化的标志之一,也是 AD 等神经元退行性疾病特征变化的标志酶。在本研究中发现,与对照组相比,模型组大鼠脑组织 ChAT 活性明显降低,而 AchE 活性明显升高,同时明显导致大鼠被动回避

性学习记忆能力与空间识别能力损害,结合组织病理学的变化,说明用铝过负荷建立神经元退变大鼠模型是成功的。

关于铝致神经毒性,特别是致神经元退变的机制,目前尚不完全清楚。研究表明氧化应激损伤在神经元退变中起着十分重要的作用,中枢神经系统损伤和衰老过程中出现明显的氧化应激反应。本实验结果也显示,慢性铝过负荷导致大鼠海马 SOD 活性明显降低、MDA 水平显著升高。结果提示,与其他原因所致的脑损伤相似,氧化应激也参与了慢性铝负荷致脑损伤、神经元退变过程。

中枢肾上腺素能和胆碱能系统功能与人的学习和记忆活动密切相关。AD 病人尸检发现大脑皮层和海马的儿茶酚胺类递质(主要是去甲肾上腺素和多巴胺等单胺类递质)的量明显低于正常人群^[7],而中枢单胺类递质主要靠单胺氧化酶(MAO)进行代谢。MAO 是一种线粒体复合酶,其活性增高可能会导致中枢单胺类递质如去甲肾上腺素和多巴胺的量明显降低^[8]。MAO 有 MAO-A 及 MAO-B 两种亚型,但在脑中纹状体部位多巴胺的代谢主要靠 MAO-B 的作用,MAO-A 的作用仅占 20% 左右^[9]。研究表明,中脑边缘叶和中脑皮质多巴胺系统在学习记忆中发挥作用,沙土鼠在学习记忆的初始阶段脑额叶内多巴胺量显著升高^[10]。采用去氧麻黄碱使纹状体内多巴胺耗竭,可导致大鼠学习记忆能力显著受损^[11]。大鼠中脑黑质注射 MPTP,造成黑质致密部多巴胺神经元丧失后,其回避性学习训练的成绩下降,提示黑质纹状体多巴胺通路具有介导记忆的获得和存储的作用^[12]。正常人脑内多巴胺降低可以导致空间学习记忆障碍^[13]。脑皮层的 MAO-B 活性随年龄增加而上升,MAO-B 在分解多巴胺的同时伴有自由基 H₂O₂ 的生成,从而对神经细胞产生明显的毒性作用^[14]。多种原因引起的神经元退变表现为 MAO-B 活性的异常升高,而 MAO-B 抑制剂有明显的保护作用^[15]。这些结果提示 MAO-B 的活性改变与神经元损伤和神经元退变可能有密切关系。但是 MAO-B 活性增加是属于 MAO-B mRNA 及其蛋白表达增加所致,还是翻译后修饰造成还未见报道。

通过本研究发现,小檗碱能改善铝过负荷导致的大鼠被动回避性学习记忆能力损害和空间学习记忆障碍,减轻海马神经元损伤,明显增加铝过负荷大鼠海马 ChAT 与 SOD 的活性,明显降低铝过负荷大鼠 AchE 活性与 MDA 水平。同时,显著降低铝过

负荷大鼠脑组织的 MAO-B 活性,对抗铝过负荷引起的大鼠脑组织 MAO-B mRNA 和蛋白表达的增加。结果提示,小檗碱对慢性铝过负荷致神经元退变有明显的保护作用,其作用机制可能与增强胆碱能神经元功能、抗氧化应激损伤及抑制 MAO-B 活性与表达,从而增加多巴胺递质的量有关。

参考文献:

- [1] Golde T E. Inflammation takes on Alzheimer disease [J]. *Nat Med*, 2002, 8(9): 936-938.
- [2] 沈映君. 中药药理与临床 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995.
- [3] 徐静华, 李立志. 黄连解毒汤提取物对脑缺血小鼠学习记忆的促进作用 [J]. 中国临床药理, 1998, 14(6): 6-8.
- [4] 邵 兰, 于庆海. 黄连解毒汤及其提取部位益智作用 [J]. 沈阳医学院学报, 1998, 15(1): 35-37.
- [5] 肖小华, 张 静, 杨俊卿. 慢性铝过负荷致大鼠认知功能损伤及尼莫地平保护作用观察 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(11): 1028-1031.
- [6] Yang Z Q, Yang S F, Yang J Q, *et al*. Protective effects and mechanism of total *Coptis* alkaloids on A β -(25-35) induced learning and memory dysfunction in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2007, 13(1): 50-54.
- [7] 康 宏, 李舜伟. 儿茶酚胺类神经递质与 Alzheimer 病 [J]. 北京医学, 1997, 19(1): 36-38.
- [8] Riederer P, Konradi C, Heberstreit G, *et al*. Neurochemical perspectives to the function of monoamine oxidase [J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1989, 126: 42-45.
- [9] Hong G, Guam D U. PN10 screening for MAO-A and MAO-B inhibitors by high throughput screening methods [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(11): 1525-1568.
- [10] Star K, Rothe T, Wagner T, *et al*. Learning a new behavioral strategy in the shuttle-box increases prefrontal dopamine [J]. *Neuroscience*, 2004, 126: 21-29.
- [11] Daberkow D P, Kesner R P, Keefe K A. Relation between methamphetamine-induced monoamine depletions in the striatum and sequential motor learning [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81: 198-204.
- [12] Cunha D C, Wiczkowski S, Wietzikowski E C, *et al*. Evidence for the substantia nigra pars compacta as an essential compensate of a memory system independent of the hippocampal memory system [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2003, 79(3): 236-242.
- [13] Ben H J, James O S, Trevor N R, *et al*. Selective effects of acute serotonin and catecholamine depletion on memory in healthy women [J]. *J Psychopharmacol*, 2004, 18: 32-39.
- [14] Kurth J H, Kurth M C, Poduslo S E, *et al*. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 1993, 33: 368-372.
- [15] Yang J Q, Zhou Q X. Protective effect of nimodipine against cerebral injury induced by subacute carbon monoxide intoxication in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(5): 423-437.

淫羊藿提取物对小鼠 T 淋巴细胞体外活化和增殖的影响

滕 菲, 曾耀英*, 黄秀艳, 杨 志, 姚满林, 宋 兵, 李 林

(暨南大学 组织移植与免疫中心, 广东 广州 510632)

摘 要:目的 研究淫羊藿水溶性提取物对刀豆蛋白 A (Con A) 刺激的小鼠 T 淋巴细胞体外早期活化和增殖的影响。方法 无菌分离小鼠各部位淋巴结, 制备单细胞悬液, 加入不同终质量浓度 (5、25、50 mg/L) 的淫羊藿提取物, 以 MTT 法检测药物对 T 细胞活性的影响; 利用流式细胞术 (FCM) 结合双色荧光抗体染色技术检测早期活化标志 CD69 分子的表达; 运用流式细胞术结合活体染料 CFDA-SE 染色技术和荧光抗体染色技术检测 T 细胞增殖。结果 MTT 法检测淫羊藿提取物在 50 mg/L 时细胞存活率达 52.36%。Con A 作用 6 h 后, 对照组 CD69⁺ 表达率为 (4.61 $\pm$ 0.85)%, Con A 组 CD69⁺ T 细胞的比率上升至 (38.30 $\pm$ 2.54)%, 淫羊藿提取物在终质量浓度 5、25、50 mg/L 时均抑制 Con A 诱导的 CD3⁺ T 淋巴细胞 CD69 的表达 ($P<0.01$), 其表达率分别下调为 (36.16 $\pm$ 2.14)%, (30.5 $\pm$ 1.72)%, (15.99 $\pm$ 0.87)%。培养 48、72 h 后, 对照组增殖指数 (PI) 分别为 1.01 $\pm$ 0.01 和 1.05 $\pm$ 0.01, Con A 组 PI 分别达到 1.42 $\pm$ 0.01、2.32 $\pm$ 0.01, 淫羊藿提取物在终质量浓度 5、25、50 mg/L 均抑制 T 淋巴细胞增殖 ($P<0.01$), 48 h 时 PI 分别为 1.28 $\pm$ 0.01、1.26 $\pm$ 0.01、1.21 $\pm$ 0.01; 72 h 时 PI 分别为 2.30 $\pm$ 0.03、2.13 $\pm$ 0.02、2.10 $\pm$ 0.01。结论 淫羊藿提取物能明显抑制 Con A 刺激的小鼠 T 淋巴细胞的早期活化和增殖, 并呈剂量依赖性。

关键词:淫羊藿提取物; T 淋巴细胞; 活化; 增殖

中图分类号: R286.95

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)09-1355-05

收稿日期: 2007-11-02

基金项目: “973”国家重点基础研究项目 (2006CB504201 和 2004CB720100); 广东省基金资助项目 (2006B36030016); 广州市科技局科技攻关重点资助项目 (2006Z-E0091)

作者简介: 滕 菲 (1984—), 女, 山东淄博人, 硕士生, 主要研究免疫分子识别和免疫调节药物研发。

Tel: (020) 85220732 E-mail: tengfei_19840210@163.com

* 通讯作者 曾耀英 E-mail: tzengyy@jnu.edu.cn

小檗碱对铝过负荷致小鼠慢性脑损伤的保护作用及机制

作者：[刘北忠](#)，[张静](#)，[杨俊卿](#)，[周岐新](#)，[LIU Bei-zhong](#)，[ZHANG Jing](#)，[YANG Jun-qing](#)，[ZHOU Qi-xin](#)
作者单位：[重庆医科大学临床检验诊断学教育部重点实验室](#), [药学院药理教研室](#), [重庆市生物化学与分子药理学重点实验室](#), 重庆, 400016
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(9)
被引用次数：2次

参考文献(15条)

1. [Golde T E](#) [Inflammation takes on Alzheimer disease](#)[外文期刊] 2002(09)
2. [沈映君](#) [中药药理与临床](#) 1995
3. [徐静华](#); [李立志](#) [黄连解毒汤提取物对脑缺血小鼠学习记忆的促进作用](#) 1998(06)
4. [邵兰](#); [于庆海](#) [黄连解毒汤及其提取部位益智作用](#)[期刊论文]-[沈阳医学院学报](#) 1998(01)
5. [肖小华](#); [张静](#); [杨俊卿](#) [慢性铝过负荷致大鼠认知功能损伤及尼莫地平保护作用观察](#)[期刊论文]-[第三军医大学学报](#) 2007(11)
6. [Yang Z Q](#); [Yang S F](#); [Yang J Q](#) [Protective effects and mechanism of total Coptis alkaloids on Aβ-\(25-35\)induced learning and memory dysfunction in rats](#)[外文期刊] 2007(01)
7. [康宏](#); [李舜伟](#) [儿茶酚胺类神经递质与Ahheimer病](#) 1997(01)
8. [Riederer P](#); [Konradi C](#); [Heberstreit G](#) [Neurochemical perspectives to the function of monoamine oxidase](#) [外文期刊] 1989
9. [Hong G](#); [Guam D U](#) [PN10 screening for MAO-A and MAO-B inhibitors by high throughput screening methods](#) 2004(11)
10. [Star K](#); [Rothe T](#); [Wagner T](#) [Learning a new behavioral strategy in the shuttle-box increases prefrontal dopamine](#)[外文期刊] 2004
11. [Daberkow D P](#); [Kesner R P](#); [Keefe K A](#) [Relation between methamphetamine-induced monoamine depletions in the striatum and sequential motor learning](#)[外文期刊] 2005
12. [Cunha D C](#); [Wiclikoski S](#); [Wietzikoski E C](#) [Evidence for the substantia nigrapars compacta as an essential compensate of a memory system independent of the hippocampal memory system](#)[外文期刊] 2003(03)
13. [Ben H J](#); [James O S](#); [Trevor N R](#) [Selective effects of acute serotonin and catechoamine depletion on memory in healthy women](#)[外文期刊] 2004(1)
14. [Kurth J H](#); [Kurth M C](#); [Poduslo S E](#) [Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease](#)[外文期刊] 1993
15. [Yang J Q](#); [Zhou Q X](#) [Protective effect of nimodipine against cerebral injury induced by subacute CaTbon monoxide intoxication in mice](#)[期刊论文]-[Acta Pharmacologica Sinica](#) 2001(05)

本文读者也读过(10条)

1. [李小平](#), [范国华](#), [杨庆武](#), [庄荣煌](#) [纳络酮治疗重型颅脑损伤临床疗效](#)[期刊论文]-[第四军医大学学报](#)2007, 28(21)
2. [黄寨](#), [HUANG Zhai](#) [72例急性严重脑损伤的监护治疗](#)[期刊论文]-[中国医药指南](#)2008, 6(20)

3. 于哲 新生大鼠缺氧缺血性脑损伤导致脑胆固醇稳态破坏的研究[学位论文]2008
4. 宗志红, 陈井阳, 孟晓娜, 王彪, 时利德, 邢伟, ZONG Zhi-hong, CHEN Jing-yang, MENG Xiao-na, WANG Biao, SHI Li-de, XING Wei 铝暴露对大鼠海马CA1区长时程增强及 α -CaMK II活性的影响[期刊论文]-中国医科大学学报 2007, 36(6)
5. 赵聪敏 围生期缺氧缺血性脑损伤的治疗进展[期刊论文]-中国医药指南 2008, 6(12)
6. 潘秀兰, 范天凤, 马东周, 张小松, 王银龙, 孙红燕, PAN Xiu-lan, FAN Tian-feng, MA Dong-zhou, ZHANG Xiao-song, WANG Yin-long, SUN Hong-yan 纳米硒-褪黑素对大鼠脑损伤的保护作用及机制[期刊论文]-山东医药 2008, 48(48)
7. 徐丽丽, 吴毅, 郑庆平, 张蕙 脑损伤后功能重组与临床康复方法[期刊论文]-中华物理医学与康复杂志 2007, 29(4)
8. 刘若曼, 顾向荣, 吴建华, 杜立华, 史兆歧 消痔灵注射液治疗肛肠痔病人过程中血铝、尿铝的动态观察[期刊论文]-铁道劳动安全卫生与环保 2001, 28(2)
9. 高丽英, 尚海忠, 张寿, 宁鹏, 常兰, 陈长江 牦牛胎盘粉对亚急性衰老小鼠部分组织中NO含量的影响[期刊论文]-安徽农业科学 2009, 37(18)
10. 林林, 孙殿军, 高彦辉 砖茶主要成分氟铝茶多酚致大鼠关节软骨损伤的组织病理学观察[会议论文]-2007

引证文献(2条)

1. 王静, 张艳军, 常亮堂 小檗碱对A β 25-35损伤大鼠皮层神经元的保护作用[期刊论文]-中草药 2011(4)
2. 许旌, 张洪, 杨帆, 俞金鑫 小檗碱对A β 25-35致SH-SY5Y细胞株炎症反应中TNF- α 及I型受体表达的干预作用[期刊论文]-中国中药杂志 2013(9)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200809025.aspx