

## 调督针刺对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的改善作用\*

孙兴华, 张 森, 武文鹏, 李书霖<sup>△</sup>

(黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:** 目的 探讨调督针刺对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)大鼠学习记忆能力的改善作用。方法 将雄性 SD 大鼠 48 只,按随机数字表法随机分为 4 组,即:空白组、假手术组、模型组、针刺组,每组 12 只。采用双侧海马注射  $A\beta_{1-42}$  5  $\mu$ L 制备 AD 大鼠模型。造模成功后第 8 天开始,针刺组取“百会”“风府”针刺,并接通脉冲针灸治疗仪[疏波(频率为 2 Hz)]留针 30 min,每日治疗 1 次,连续治疗 28 d。采用 Morris 水迷宫试验检测大鼠学习记忆能力,监测各组大鼠体质量情况,光镜下观察海马病理组织形态学,采用免疫组织化学法检测海马组织白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达。结果 与模型组比较,针刺组大鼠体质量增长较快( $P<0.05$ );与模型组比较,针刺组大鼠潜伏期明显缩短( $P<0.05$ ),游泳距离明显缩短( $P<0.05$ ),神经细胞排列较为规则、神经元萎缩较少,IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达明显减少( $P<0.05$ )。结论 调督针刺能够改善 AD 模型大鼠学习、记忆能力,减轻炎症反应,但相关的分子调控机制仍需要进一步研究。

**关键词:** 调督针刺;阿尔茨海默病;炎性因子;学习记忆能力

中图分类号: R245

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)01-0007-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.01.002

### Effect of Tiaodu Acupuncture on Learning and Memory Ability of Rats with Alzheimer's Disease

SUN Xinghua, ZHANG Miao, WU Wenpeng, LI Shulin

(The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150001, China)

**ABSTRACT: Objective** To observe the effect of Tiaodu acupuncture on improving the learning and memory ability of Alzheimer's disease (AD) rats. **Methods** 48 male SD rats were selected and divided into 4 groups by random number table, including blank group, sham operation group, model group and acupuncture group, each group with 12 rats. AD models were prepared by injecting  $A\beta_{1-42}$  5  $\mu$ L in both hippocampus. Starting from the 8 d after successfully modeling, the acupuncture group was given acupuncture therapy on the Baihui and Fengfu, and connected the pulse acupuncture treatment instrument [Shubo (frequency: 2 Hz)] for 30 min, once a day, treated for 28 d. Morris water maze was used to test the learning and memory ability of rats and the weight were monitored. The pathomorphology of hippocampus were observed under light microscope and the expressions of IL-6, TNF- $\alpha$  and GFAP were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the model group, the weight of rats in acupuncture group increased rapidly ( $P<0.05$ ), the latency and swimming distance of the acupuncture group were significantly shortened ( $P<0.05$ ), the arrangement of nerve cells were regularly, and the number of neurons atrophy were less, also the expressions of IL-6, TNF- $\alpha$ , GFAP were significantly reduced ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Tiaodu acupuncture could improve the learning and memory ability of AD model rats, and reduce the inflammatory response, however the related molecular mechanism need further study.

**KEY WORDS:** Tiaodu acupuncture; alzheimer's disease; inflammatory factors; learning and memory ability

收稿日期: 2019-12-23

\* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H047);黑龙江省卫生计生委科研项目(2017-576)

第一作者简介: 孙兴华(1982-),男,主治医师,研究方向:中药临床药理学研究及针灸防治神经系统疾病临床、基础研究。

<sup>△</sup>通信作者: 李书霖, E-mail: 1156789999@qq.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆最常见的一种形式,又称为老年性痴呆(senile dementia)<sup>[1-2]</sup>,常隐袭起病,主要表现为持续进行性的智能衰退无缓解,早期以近期记忆力受损为主,中期以视空间技能损害、定向力障碍、失语、失用、失认以及人格改变为主,晚期可出现判断力、认知力的完全丧失<sup>[3-4]</sup>。AD已成为严重威胁人们健康的主要疾病之一<sup>[5-6]</sup>,是神经科学领域尚未解决的难题。中医药治疗AD在理论和临床上都积累了丰富经验<sup>[7-9]</sup>,如《医林改错·脑髓篇》载:“高年无记性者,脑髓渐空。”《石室秘录》曰“治呆无奇法,治痰即治呆也。”黑龙江中医药大学高维滨教授基于“督脉贯脊属肾入络脑”的认识,临证诊疗时常通过调整督脉而疏通经络、调和气血、充髓益智、醒脑调神。高维滨教授的督脉理论针灸学术思想被应用于临床<sup>[10]</sup>。课题组前期临床观察发现,调督针刺能够改善AD患者的认知功能,延缓病情进展,提高患者的生存质量。但有关针刺治疗AD作用机制的研究报道较少。已有研究表明,炎症反应参与AD的病理过程,其发生与 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid beta-protein, A $\beta$ )淀粉样斑块沉积与长期炎症反应造成脑损伤相关,A $\beta$ 过度激活周围的星形胶质,促进白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、补体等多种炎症因子的产生,进而引起炎症反应,使神经元损伤而影响认知功能<sup>[11-12]</sup>。因此,本实验通过双侧海马注射A $\beta$ <sub>1-42</sub>制备AD大鼠模型,观察调督针刺对AD大鼠学习记忆能力的改善作用以及对海马病理组织形态学、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP的影响,为临床治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级SD大鼠48只,雄性,2~3月龄,体质量(250±20)g,购于黑龙江中医药大学实验动物中心,许可证号:SYXK(黑)2016004。实验过程中对动物所进行的操作严格按照《关于善待实验动物的指导下意见》标准进行。

1.2 仪器及试剂 大鼠脑立体定位仪(成都泰盟科技有限公司);Morris水迷宫(安徽淮北正华生物仪器设备有限公司);LKB-V型超薄切片机(瑞士BROMMA公司);Motic Med 6.0病理图像分析系统(美国Motic);淀粉样 $\beta$ 蛋白片段<sub>1-42</sub>(Sigma公司);抗IL-6多克隆抗体、抗TNF- $\alpha$ 多克隆抗体、抗GFAP多克隆

抗体均购自美国NeoMarkers公司;S-P试剂盒、DAB显色液(北京中杉金桥生物有限公司);苏木素液、醋酸双氧铀、俄酸、伊红染色液、戊二醛由黑龙江中医药大学解剖教研室提供。

1.3 实验动物分组 实验前分笼适应性饲养1周。适应性饲养1周的后2d进行水迷宫训练,每天2次。经过训练,将反应特别敏感或过于迟钝的大鼠剔除,保留48只大鼠用于实验。采用随机数字表法随机分为空白组、假手术组、模型组、针刺组,每组12只。

1.4 模型制备 参照文献[13-14]所述的方法制备AD模型,采用10%水合氯醛腹腔注射进行麻醉,将大鼠固定脑立体定位仪上,剪去顶部鼠毛,常规消毒,切开皮肤,选取双侧海马区作为注射A $\beta$ <sub>1-42</sub>靶区,于前囟向后3.0mm,中线分别向左右旁开1.5mm,将颅骨钻开,暴露硬脑膜,采用氧化氢法剔除硬脑膜,钻孔后采用微量进样器将A $\beta$ <sub>1-42</sub> 5  $\mu$ L均匀缓慢注入,5min后撤针,以确保A $\beta$ <sub>1-42</sub>溶液扩散完全。撤针后,缝合切口,常规饲养,予以青霉素腹腔注射预防术后感染。

1.5 各组处理方法 空白组:正常饲养,不进行任何处理。假手术组:颅内注射等量生理盐水(5  $\mu$ L),其他处理同模型组。模型组:造模成功后第8天开始,给予同等针刺组相同抓取、固定。针刺组:造模成功后第8天开始,参照“大鼠穴位图谱”<sup>[15]</sup>取大鼠“百会”“风府”。用0.35mm×15mm不锈钢毫针刺“百会”(以15°角向前平刺2mm)、“风府”(直刺2mm),补泻手法采用平补平泻,捻转1min,接通脉冲针灸治疗仪(KWD-808I型),疏波(频率为2Hz),强度以大鼠局部轻颤为度,留针30min,每天1次,连续治疗28d。

## 1.6 观察指标及方法

1.6.1 行为学检测大鼠空间学习与记忆能力 采用Morris水迷宫法。本实验造模前连续训练4次,治疗第23天后开始连续训练4d,每天训练4次。将大鼠面向池壁放入水中,记录大鼠从水中到找到平台所需的时间(即潜伏期)。造模前和治疗后定位航行,试验结束后第2天进行空间搜索试验。去除平台,记录在60s内大鼠找到平台游泳距离。

1.6.2 光镜技术检测海马组织病理形态学 大鼠10%水合氯醛麻醉,50mL生理盐水灌注左心室,待肝脏变白后,4%多聚甲醛灌注,断头取脑组织,在冰

盒上迅速剥离海马组织。海马组织固定,常规方法制备石蜡切片,HE染色,光学显微镜下观察。

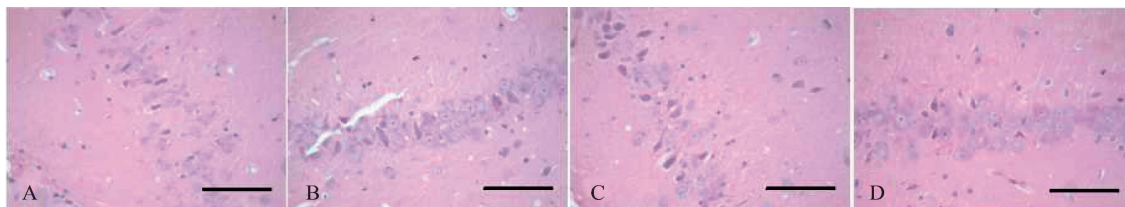
**1.6.3 免疫组织化学法检测 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 的表达** 取上述石蜡包埋的各组大鼠脑组织,常规脱蜡至水,修复抗原后,按照北京中杉金桥生物有限公司提供的免疫组化试剂盒操作步骤说明进行检测具体操作。采用 Motic Med 6.0 病理图像分析系统进行半定量分析,以细胞质染为黄色或黄棕色为阳性细胞,每张片中选取 5 个染色较好的视野拍照,计算阳性细胞染色的积分光密度(以 IOD 值表示), $IOD = \text{阳性面积} \times \text{平均光密度}$ ,取 5 个高倍视野的均值代表该样本阳性细胞的相对表达量。每组分析 4 例。

**1.7 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示;组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用 LSD 法,方差不齐时用 Tamhane's  $T_2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠一般情况** 本实验造模后,模型组大鼠逐渐出现精神欠佳、食量减少、行动减缓、反应迟钝,体重增长缓慢。针刺组大鼠造模后 1 周内的一般情况表现同模型组,但随着针刺治疗时间的推移而出现精神状态改善、进食增加、活动增多的表现。

**2.2 各组大鼠治疗前后的体质量变化** 造模前,各组大鼠体质量比较,差异无统计学意义。治疗后,与假手术组比较,模型组大鼠体质量增长缓慢,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,针刺组大鼠体质量增长较快,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。



注:A 空白组;B 假手术组;C 模型组;D 针刺组(比例尺=50  $\mu\text{m}$ )

图 1 各组大鼠海马组织病理图(HE 染色, $\times 400$ )

**2.5 针刺对 AD 大鼠海马组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达的影响** 免疫组化结果显示,IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 阳性细胞胞浆呈棕黄色,各组海马组织均有 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达。模型组表达强,表达细胞多;空白组和假手术组表达弱,表达细胞少;针刺组表达

表 1 各组大鼠治疗前后的体质量变化( $\bar{x} \pm s, n=12, g$ )

组别	造模前	治疗后
空白组	264.20 $\pm$ 18.47	384.70 $\pm$ 32.61
假手术组	261.50 $\pm$ 21.22	377.90 $\pm$ 34.85
模型组	262.70 $\pm$ 19.64	325.50 $\pm$ 31.23*
针刺组	266.40 $\pm$ 20.83	358.20 $\pm$ 26.44#

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$

**2.3 针刺对 AD 大鼠潜伏期和游泳距离的影响** 与空白组比较,假手术组潜伏期和游泳距离均无统计学差异;与假手术组比较,模型组潜伏期明显延长( $P < 0.05$ ),游泳距离明显增加( $P < 0.05$ );与模型组比较,针刺组大鼠潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ ),游泳距离明显缩短( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 针刺对 AD 大鼠潜伏期和游泳距离的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

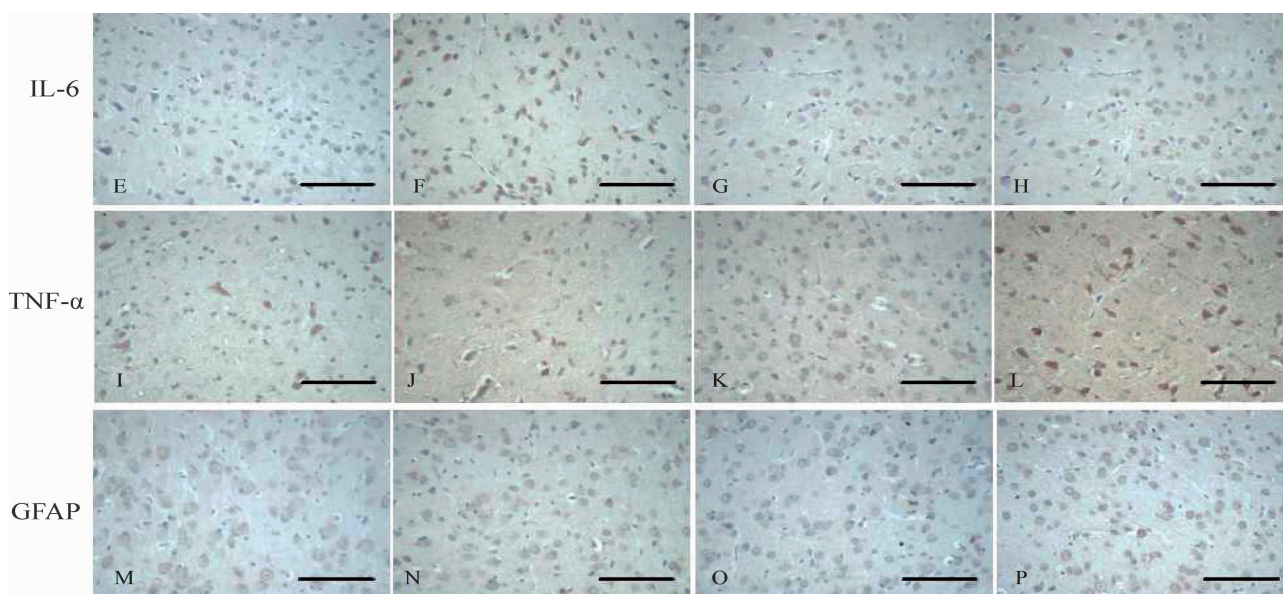
组别	潜伏期/s	游泳距离/cm
空白组	16.93 $\pm$ 3.51	574.36 $\pm$ 62.43
假手术组	18.56 $\pm$ 4.30	590.75 $\pm$ 74.57
模型组	42.72 $\pm$ 7.46*	1 209.26 $\pm$ 107.62*
针刺组	31.45 $\pm$ 5.23#	876.52 $\pm$ 85.16#

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$

**2.4 针刺对 AD 大鼠海马组织病理形态学的影响** HE 染色可看出,空白组神经元分布均匀,形态规整,核仁清晰。假手术组神经元形态尚规整,核仁清晰,散见少量炎性细胞和凋亡小体。模型组神经细胞排列紊乱,细胞质较少,核仁不清晰,神经元萎缩,毛细血管肿胀。与模型组相比,针刺组神经细胞排列较为规则,神经元萎缩较少,见图 1。

介于模型组和空白组/假手术组之间。与假手术组比较,模型组大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 的表达显著增加( $P < 0.05$ );与模型组比较,针刺组大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 的表达明显减弱( $P < 0.05$ )。结果见图 2、表 3。





注: E-H 各组 IL-6 结果, 其中 E 空白组、F 假手术组、G 模型组、H 针刺组; I-L 各组 TNF- $\alpha$  结果, 其中 I 空白组、J 假手术组、K 模型组、L 针刺组; M-P 各组 GFAP 结果, 其中 M 空白组、N 假手术组、O 模型组、P 针刺组 (比例尺=50  $\mu$ m)

图2 各组大鼠海马组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 免疫组化结果( $\times 400$ )

表3 各组大鼠海马组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达比较

( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	IL-6	TNF- $\alpha$	GFAP
空白组	0.189 $\pm$ 0.032	0.235 $\pm$ 0.028	0.270 $\pm$ 0.041
假手术组	0.210 $\pm$ 0.026	0.254 $\pm$ 0.037	0.311 $\pm$ 0.034
模型组	0.784 $\pm$ 0.053*	0.972 $\pm$ 0.089*	0.865 $\pm$ 0.095*
针刺组	0.521 $\pm$ 0.038#	0.763 $\pm$ 0.062#	0.594 $\pm$ 0.056#

注: 与假手术组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, # $P < 0.05$

### 3 讨论

阿尔茨海默病是痴呆最常见的原因, 其发病率呈随年龄增长而逐渐增加的趋势<sup>[16]</sup>, 严重影响老年人社交与生活, 给患者及家庭、社会带来沉重的负担, 对社会经济发展和老年卫生保健带来巨大挑战<sup>[17]</sup>。如何逆转或阻止 AD 的病情进展是世界性的难题。因此, 探索 AD 的致病原因及形成机制, 以及探讨 AD 的消除策略和手段对于防治 AD、提高人们生存质量具有重要的医学价值, 也是脑科学应用基础研究的重要前沿。

构建一个好的 AD 动物模型, 使其更贴切于人类 AD 发病机制是实验成功的保障。目前用于构建 AD 的动物模型有多种方式, 如根据微量元素学说建立的阿尔茨海默病模型, 以胆碱能损伤学说建立的阿尔茨海默病模型, 以衰老学说建立的阿尔茨海默病模型,

以 A $\beta$  为基础建立的阿尔茨海默病模型, 采用转基因技术建立的阿尔茨海默病模型等<sup>[18]</sup>, 不同的制备方法各有侧重。目前, 认为 A $\beta$  沉积是阿尔茨海默病发病的中心环节, 大脑海马区是内侧颞叶系统中与学习记忆最为密切相关的结构。因此, 海马区是研究 AD 的理想靶区。本次研究即采用双侧海马注射 A $\beta_{1-42}$  制备 AD 大鼠模型, 从行为学结果看, 与假手术组比较, 模型组大鼠潜伏期和游泳距离显著增加, 说明模型组大鼠学习、记忆能力减退, 证明所构建的模型是成功的, 可以用于后续研究。

学习记忆是高级功能, 学习是记忆的神经基础, 记忆障碍及/或理解、分析、判断等学习能力的障碍, 是 AD 的早发症状之一。学习记忆水平是 AD 的诊断和疗效评价指标中最重要的因素。改善 AD 患者的记忆能力一直是神经科学的研究热点之一。对学习记忆的评价是 AD 动物模型的必要检测指标之一。Morris 水迷宫已被广泛应用于神经生物学等领域的基础和应用研究中, 得到了学者们的广泛认可。因此, Morris 水迷宫实验用来评价 AD 动物模型的行为学是恰当的。本次研究结果发现, 与模型组比较, 针刺组大鼠潜伏期和游泳距离均显著缩短, 说明针刺能够改善 AD 大鼠的学习、记忆能力。

AD 病因及机制迄今尚未完全阐明<sup>[19]</sup>。学者们认为可能与遗传学、免疫功能紊乱、炎症学说、神经递质

障碍、细胞骨架改变等有关<sup>[20-21]</sup>。阿尔茨海默病的主要病理特征是老年斑、神经元纤维缠结、神经元大量丢失。而老年斑的核心成分为 A $\beta$ , A $\beta$  大量沉积可引起炎症反应<sup>[22-24]</sup>。AD 的炎症假说越来越引起重视。研究认为,中枢神经炎症及外周炎症反应均参与 AD 的病理过程。炎症反应既可能是 AD 病理的一个结果,又会进一步加剧 AD 中的 A $\beta$  沉积。有证据表明,小胶质细胞介导的炎症反应是 AD 患者脑中的显著病理特点<sup>[25]</sup>。AD 发生发展过程中星形胶质细胞、小胶质细胞能够产生包括 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、NO、GFAP 在内的多种致炎因子,这些致炎因子的过度表达能够损害神经元,同时还能够刺激胶质增生反应,使神经元的退行性变进一步加剧。因此,IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 炎性因子水平升高在 AD 的发生、发展过程中起着重要作用。本次研究观察针刺治疗前后 AD 大鼠海马组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达发现,与模型组比较,针刺组 IL-6、TNF- $\alpha$ 、GFAP 表达明显降低,提示针刺具有调节 AD 大鼠炎症反应的作用。

综上所述,本次研究证实调督针刺具有改善 AD 模型大鼠学习、记忆能力的作用,其作用机制可能是通过降低炎症反应实现的。

#### 参考文献:

- [1] 雷曦,王健辉,程肖蕊,等. 防治阿尔茨海默病多靶点药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2016,43(2):205-215.
- [2] 李虹霖,徐飞,夏昆鹏,等. 头穴丛刺对 AD 大鼠 cAMP-PKA $\alpha$ -CREB 及胆碱能的影响 [J]. 针灸临床杂志,2016,32(11):81-84.
- [3] 董贤慧,柴锡庆. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(20):5906-5912.
- [4] 彭英,李萍萍,李琳,等. 抗阿尔茨海默病药物临床研究进展[J]. 药学学报,2016,51(8):1185-1195.
- [5] 董晓红,姚壮,张艳,等. 通天草治疗阿尔茨海默症的药效物质研究[J]. 中医药信息,2017,34(4):1-3.
- [6] 曲岩,王佳志,李文鹏,等. 补阳还五汤中有效成分对 AD 细胞模型的影响的实验研究 [J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(1):11-15.
- [7] 钟高堂,魏亮,付德安. 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐对阿尔茨海默病生化指标的影响 [J]. 云南中医学院学报,2018,41(2):22-25.
- [8] 武峻艳,王杰,张俊龙. 从督脉论治不同脑老化疾病异病同治的理论基础—以阿尔茨海默病和帕金森病为例[J]. 中国针灸,2015,35(5):489-492.
- [9] 姜卓,宋琳,朴钟源,等. 地黄饮子组成药物的中药有效成分治疗 AD 研究进展 [J]. 中医药学报,2017,45(5):93-98.
- [10] 李晓艳,刘双岭,单媛莉,等. 高维滨教授夹脊电针方法治疗神经根型颈椎病的临床研究 [J]. 中国伤残医学,2015(10):53-54.
- [11] DOMINGUES C, DA CRUZ E SILVA O A B, HENRIQUES A G, et al. Impact of cytokines and chemokines on Alzheimer's disease neuropathological hallmarks [J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(8):870-882.
- [12] 费洪新,高音,孙丽慧,等. 蝙蝠葛酚性碱对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆和海马的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):91-94.
- [13] FREIRE D B, HOLSEHER C, HERRON C E. Blockade of long-term potentiation by beta-amyloid peptides in the CA1 region of the rat hippocampus in vivo [J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2):708-713.
- [14] 冯荣芳,冯亚青,吕佩源. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志,2008,16(6):724-726.
- [15] 华兴邦,周浩良. 大鼠穴位图谱的研制[J]. 实验动物与动物实验,1991(1):1-5.
- [16] JIA J, WEI C, CHEN S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4):483-491.
- [17] 邓姣,韦益飞,何堃,等. 宽筋藤有效部位对 D-半乳糖+A $\beta$ 25-35 所致 AD 大鼠药效学研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(5):553-559.
- [18] 董雯,王蓉. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,15(8):610-614.
- [19] 孙博,费洪新,姜波,等. 阿尔茨海默病发病机制初探[J]. 中医药信息,2014,31(3):26-29.
- [20] 王渊,刘智斌,牛文民,等. “嗅三针”对 AD 小鼠海马 iNOS 和磷酸化 tau 蛋白表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报,2018,41(5):102-106.
- [21] 张静爽,王蓉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报,2014,35(6):721-724.
- [22] COSTELLO D A, CARNEY D G, LYNCH M A.  $\alpha$ -TLR2 antibody attenuates the A $\beta$ -mediated inflammatory response in microglia through enhanced expression of SIGIRR[J]. Brain Behav Immun, 2015, 46:70-79.
- [23] JIAO S S, YAO X Q, LIU Y H, et al. Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(16):5225-5230.
- [24] 胡海燕,陈志裕,徐冬梅,等. 清心开窍方 3 种提取部位改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(5):595-602.
- [25] 元坤,杜怡峰. 炎症反应在阿尔茨海默病发病机制中作用的研究进展 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(4):278-280.