

# 基于 NF- $\kappa$ B 表达探讨人参皂苷 Rd 对冈田酸诱导的神经细胞损伤的保护作用

李 玲

(陕西省中医医院, 陕西 西安 710000)



**[摘要]** **目的** 探讨人参皂苷 Rd 对冈田酸诱导的神经细胞损伤的保护作用及其机制。**方法** 胎鼠海马细胞体外实验:①实验分为 8 组。正常组胎鼠海马细胞不加其他处理因素正常培养,对照组加入 ddH<sub>2</sub>O 培养,冈田酸 2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 组分别加入 10 nmol/L 冈田酸进行培养,通过细胞免疫荧光化学染色观察各组海马神经元细胞形态。②实验分为 5 组。正常组不加其他处理因素正常培养,对照组加入 ddH<sub>2</sub>O 培养,冈田酸组加入 10 nmol/L 冈田酸培养,均培养 12 h;人参皂苷 Rd 2.5  $\mu$ mol/L 组、人参皂苷 Rd 5  $\mu$ mol/L 组先加入相应浓度的人参皂苷 Rd 预处理 12 h,再加入 10 nmol/L 冈田酸培养 12 h。各组培养 12 h 后,采用 Western blot 方法检测海马神经元内 NF- $\kappa$ B 表达情况。SD 雄性大鼠体内实验:将 75 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组、冈田酸 2 周+人参皂苷 Rd 组,每组 15 只。除正常组和假手术组外,其余组均进行冈田酸溶液左右侧脑室区注入造模;冈田酸 2 周+人参皂苷 Rd 组每天相同时间段腹腔注射人参皂苷 Rd 10 mg/kg 1 次,连续 21 d,期间于第 8 天进行冈田酸造模。冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组大鼠分别于造模后 1 周、2 周处死,其他组大鼠均于实验第 21 天给药完毕后处死。采用 Western blot 方法检测皮质和海马中 NF- $\kappa$ B 表达情况。**结果** 细胞免疫荧光染色显示冈田酸各组海马神经元进行性损伤,时间越长,损伤越严重。冈田酸组海马神经元细胞中 NF- $\kappa$ B 表达水平明显高于正常组和对照组( $P$  均  $<0.05$ ),人参皂苷 Rd 2.5  $\mu$ mol/L 组、人参皂苷 Rd 5  $\mu$ mol/L 组明显低于冈田酸组。冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组大鼠皮质和海马区 NF- $\kappa$ B 表达水平明显高于正常组和假手术组( $P$  均  $<0.05$ )。冈田酸 2 周+人参皂苷 Rd 组大鼠皮质和海马区 NF- $\kappa$ B 表达水平明显低于冈田酸 1 周组和冈田酸 2 周组( $P$  均  $<0.05$ )。**结论** 人参皂苷 Rd 能抑制冈田酸诱导的海马神经元及海马 CA1 区注射冈田酸大鼠皮质和海马内 NF- $\kappa$ B 表达,从而减轻神经元损伤,具有神经保护作用。

**[关键词]** 人参皂苷 Rd;冈田酸;阿尔茨海默病;NF- $\kappa$ B

doi:10.3969/j.issn.1008-8849.2019.36.010

**[中图分类号]** R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8849(2019)36-4031-05

**Protective effect of Ginsenoside Rd on okadaic acid-induced neuronal damage based on NF- $\kappa$ B expression**

Li Ling

(Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

**Abstract:** **Objective** It is to explore the protective effect and mechanism of ginsenoside Rd on okadaic acid-induced neuronal injury. **Methods** Fetal rat hippocampus experiments in vitro: ①The experiments were divided into 8 groups. The fetal rat hippocampal cells in normal group were cultured normally without any other treatment factors. The cells in the control group were cultured with ddH<sub>2</sub>O, and the cells in the okadaic acid 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h and 24 h groups were cultured with 10 nmol/L okadaic acid respectively. The morphology of hippocampal neurons was observed by fluorescence chemical staining. ②The experiment was divided into 5 groups. The normal group was cultured without other treatment factors, the control group was cultured with ddH<sub>2</sub>O, the okadaic acid group was cultured with 10 nmol/L Okadaic acid, and all groups were cultured for 12 hours; the ginsenoside Rd 2.5  $\mu$ mol/L group, the ginsenoside Rd 5  $\mu$ mol/L Group L

**[作者简介]** 李玲,女,博士,副主任医师,研究方向为阿尔茨海默病的中医药防治。

were pretreated with ginsenoside Rd at a corresponding concentration for 12 h, and then were cultured with 10 nmol/L Okadaic acid for 12 h. After 12 h of culture in each group, the expression of NF- $\kappa$ B in hippocampal neurons was detected by Western blot. SD male rats experiments in vivo; 75 male SD rats were randomly divided into normal group, sham operation group, Okadaic acid 1 week group, Okadaic acid 2 week group, Okadaic acid 2 week + ginsenoside Rd group, each group had 15 animals. Except for the normal group and the sham operation group, the other groups were injected with okadaic acid solution in the right and left ventricle regions for modeling; okadaic acid 2 weeks + ginsenoside Rd group was treated with ginsenoside Rd 10 mg/kg by intraperitoneal injection once a day at the same time period for 21 days, in which okadaic acid modeling was performed on the 8th day. The rats in the okadaic acid 1 week group and the okadaic acid 2 week group were sacrificed at 1 week and 2 weeks after modeling, respectively. The rats in the other groups were sacrificed after the administration on the 21st day of the experiment. Western blot was used to detect the expression of NF- $\kappa$ B in the cortex and hippocampus. **Results** Cellular immunofluorescence staining showed that hippocampal neurons were progressively damaged in each group of okadaic acid. The longer the time, the more severe the damage. The expression level of NF- $\kappa$ B in hippocampal neurons of the Okadaic acid groups was significantly higher than that of the normal group and the control group ( $P < 0.05$ ). The levels in ginsenoside Rd 2.5  $\mu$ mol/L group and the ginsenoside Rd 5  $\mu$ mol/L group were significantly lower than those in the control group and okadaic acid group. The levels of NF- $\kappa$ B in the cortex and hippocampus of the Okadaic acid 1 week group and the okadaic acid 2 week group were significantly higher than those in the normal group and the sham operation group ( $P < 0.05$ ). The levels of NF- $\kappa$ B in the cortex and hippocampus of rats in the okadaic acid 2 weeks + ginsenoside Rd group were significantly lower than those in the okadaic acid 1 week group and the okadaic acid 2 week group (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ginsenoside Rd can inhibit the expression of NF- $\kappa$ B in hippocampal neurons induced by okadaic acid and in the cortex and hippocampus of rats whose hippocampal CA1 was injected by okadaic acid, thus to reduce neuronal damage and play its neuroprotective effect.

**Key words:** Ginsenoside Rd; okadaic acid; Alzheimer's disease; NF- $\kappa$ B

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是由多种因素引起的神经功能异常而导致的一种以记忆障碍和认知功能障碍为特征的渐进性神经变性疾病<sup>[1]</sup>, 多发于老年人。AD 的病因主要有遗传性、散发性, 大多数属于散发性, 主要是由载脂蛋白 E (ApoE) 和环境因素及各种慢性疾病 (糖尿病、高同型半胱氨酸血症等) 相互作用引起<sup>[2]</sup>。目前研究认为细胞外  $\beta$  淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激、炎症反应与 AD 的发生发展密切相关, 其中 A $\beta$  沉积是 AD 发生和发展的首要及中心环节, A $\beta$  沉积会导致神经元减少及功能障碍, 从而发展成痴呆<sup>[3-4]</sup>。海马是大脑中参与学习与记忆的重要器官, 而 AD 患者以海马的病理改变最为突出<sup>[5]</sup>。目前针对 AD 的药物治疗均属对症治疗, 能影响或逆转病程进展的药物还在研究阶段。人参皂苷 Rd 是中药人参的有效成分, 其可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡及抑制钙离子内流作用而发挥神经保护作用<sup>[6-7]</sup>。本实验主要通过冈田酸干预的海马神经元细胞模型和海马 CA1 区注射冈田酸的大鼠模型, 探讨了人参皂苷 Rd 对 NF- $\kappa$ B 的调控发挥其保护神经元作用的可能机制。

1 实验资料

**1.1 实验动物** 健康清洁级 Sprague - Dawley (SD) 妊娠大鼠 1 只, 孕期 (18  $\pm$  2) d, 由空军军医大学动物中心提供。健康清洁级 Sprague - Dawley (SD) 成年雄性大鼠 75 只, 体质量 (200  $\pm$  10) g, 由空军军医大学实验动物中心提供, 动物合格证编号: SCXK (陕) 2014 - 002。动物饲养在空军军医大学动物实验室, 饲养条件符合国家科学技术委员会的《实验动物管理条例》, 湿度控制在 45% ~ 60%, 温度保持 20 ~ 30  $^{\circ}$ C, 明暗比为 1:1。

**1.2 药物与试剂** 人参皂苷 Rd 由广州泰禾制药有限公司提供, 纯度 > 98%。DMEM - F12 培养基、左旋多聚赖氨酸和 Neurobasal 添加剂均购自 Gibco 公司。胎牛血清购杭州江滨生物技术有限公司。 $\beta$  III tubulin 单克隆抗体购自 Millipore 公司。冈田酸购自 Sigma 公司。兔抗 NF- $\kappa$ B p65 购于 Millipore 公司。

**1.3 主要仪器** CO<sub>2</sub> 培养箱 (美国 Forma Scientific 公司), 倒置显微镜 (日本 Olympus, CK40)。

**1.4 实验方法** 实验均经医学实验动物管理委员会批准。

**1.4.1 体外实验** ①实验分为正常组、对照组及冈田酸 2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 组。在无菌条件下取出胎鼠, 解剖分离出海马, 分散细胞, 以细胞数约

$2 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$  的密度和 Neurobas1 直接接种在预先用多聚赖氨酸包被 96 孔板中,每孔培养基体积 200  $\mu\text{L}$ ,放入  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  细胞培养箱中培养,以后每 3 d 半量换液 1 次。正常组细胞不加其他处理因素正常培养,对照组加入  $\text{ddH}_2\text{O}$  培养,冈田酸各组分别加入 10  $\text{nmol/L}$  冈田酸进行培养。然后在相应时间点按  $2 \times 10^4 \text{ mL}^{-1}$  的细胞密度将培养后的细胞接种于培养板中进行细胞爬片,按照 SP 试剂盒(西安昊轩生物有限公司)说明书进行操作。抗体孵育,  $4^\circ\text{C}$  过夜或  $37^\circ\text{C}$  60 min,最后 DAB 显色(避光,镜下观察至棕色),树胶封片,通过细胞免疫荧光化学染色观察各组海马神经元细胞形态。②实验分为正常组、对照组、冈田酸组、人参皂苷 Rd 2.5  $\mu\text{mol/L}$  组、人参皂苷 Rd 5  $\mu\text{mol/L}$  组。正常组不加其他处理因素正常培养,对照组加入  $\text{ddH}_2\text{O}$  培养,冈田酸组加入 10  $\text{nmol/L}$  冈田酸培养,均培养 12 h;人参皂苷 Rd 2.5  $\mu\text{mol/L}$  组、人参皂苷 Rd 5  $\mu\text{mol/L}$  组先加入相应浓度的人参皂苷 Rd 预处理 12 h,再加入 10  $\text{nmol/L}$  冈田酸培养 12 h。各组培养 12 h 后,采用 Western blot 方法检测海马神经元内 NF- $\kappa\text{B}$  表达情况:按照 BCA 试剂盒说明书测定各组细胞蛋白浓度,根据测定的蛋白浓度加入一定量的 Loading buffer 稳定蛋白;再根据蛋白分子量选择合适的凝胶浓度;上样,跑胶,跑胶时间以样品跑至凝胶底部为准;后置电转仪中进行转膜,转膜后的 PVDF 膜浸入 5% 脱脂牛奶中封闭,封闭后孵育一抗、二抗,后将化学发光液 A、B 液按 1:1 比例混合,滴在抗体孵育的 PVDF 膜表面,吹匀,在膜表面反应 1~3 min 后,放入凝胶成像仪器内扫描胶片,采集合适时间内的图片并保存;采集数据,统计分析。

**1.4.2 体内实验** 将 75 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组、冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组,每组 15 只。除正常组外,其余组均进行造模:称大鼠体质量,使用 10% 水合氯醛 350  $\text{mg/kg}$  麻醉大鼠,剪去头顶部的毛发,固定于脑立体定位仪上,用 75% 乙醇消毒剪除毛发部位的皮肤,正中竖着划开长 2~3 cm 切口,剥离皮下组织及骨膜,暴露前囟,以 bregma 点为原点(十字中心),使用此点的三坐标位置;用直径约 1 mm 的牙科钻头于颅骨前囟后 0.5 mm、左右旁开 1.5 mm 处钻孔,用 5  $\mu\text{L}$  微量注射器自钻孔处皮质往下 3.6~4.6 mm 将 10  $\mu\text{L}$ (每侧 5  $\mu\text{L}$ ) 冈田酸溶液分别缓慢注入左右两侧脑室区。假手术组以同样方法注射等

量医用生理盐水;注射完毕后留针 5 min 以促进其完全吸收,后缓慢退针,缝合切口处皮肤,75% 乙醇消毒顶部切口处皮肤,用烤灯照至大鼠醒来,后将其放回笼中正常饲养。造模后进行行为学实验(morris 水迷宫实验、隐匿平台实验、空间探索实验),有行为记忆能力下降的动物纳入实验研究,否则不纳入。冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组每天相同时间段腹腔注射人参皂苷 Rd 10  $\text{mg/kg}$  1 次,连续 21 d,期间于第 8 天进行冈田酸造模。冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组大鼠分别于造模后 1 周、2 周处死,其他组大鼠均于实验第 21 天给药完毕后处死,取脑组织。提取各组冰冻的大鼠脑组织中皮质和海马,按照实验一中 Western blot 方法检测皮质和海马中 NF- $\kappa\text{B}$  表达情况。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,测定结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组培养细胞中海马神经元免疫荧光化学染色表现** 正常组和对照组原代培养的海马神经元  $\beta$  III tubulin 阳性细胞分布一致,形态完整、规则,神经元胞体饱满,呈圆形或椭圆形,突起微管平滑连续,轴突微管集成束,无断裂,没有差异性。冈田酸 8 h、12 h、24 h 组中  $\beta$  III tubulin 细胞胞体饱满度明显降低,形态不规则、不完整,胞体与突起脱离,突起变短,明显断裂,甚至消失,可见许多断裂的碎片,且随着时间的延长损伤加重。见图 1。

**2.2 各组海马神经元细胞中 NF- $\kappa\text{B}$  表达情况** 正常组、对照组、冈田酸组、人参皂苷 Rd 2.5  $\mu\text{mol/L}$  组、人参皂苷 Rd 5  $\mu\text{mol/L}$  组 NF- $\kappa\text{B}$  表达水平分别为  $1.00 \pm 0.000$ ,  $1.07 \pm 0.049$ ,  $7.73 \pm 0.033$ ,  $2.12 \pm 0.079$ ,  $2.06 \pm 0.062$ ,冈田酸组明显高于正常组和对照组( $P$  均  $< 0.05$ ),人参皂苷 Rd 2.5  $\mu\text{mol/L}$  组、人参皂苷 Rd 5  $\mu\text{mol/L}$  组明显低于冈田酸组( $P$  均  $< 0.05$ ),人参皂苷 Rd 2.5  $\mu\text{mol/L}$  组、人参皂苷 Rd 5  $\mu\text{mol/L}$  组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2。

**2.3 各组大鼠皮质和海马区 NF- $\kappa\text{B}$  表达情况** 冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组大鼠皮质和海马区 NF- $\kappa\text{B}$  表达水平均明显高于正常组和假手术组( $P$  均  $< 0.05$ )。冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组大鼠皮质和海马区 NF- $\kappa\text{B}$  表达水平均明显低于冈田酸 1 周组和冈田酸 2 周组( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 3 及表 1。正常组、假手术组、冈田酸 1 周组、冈田酸 2 周组、冈田



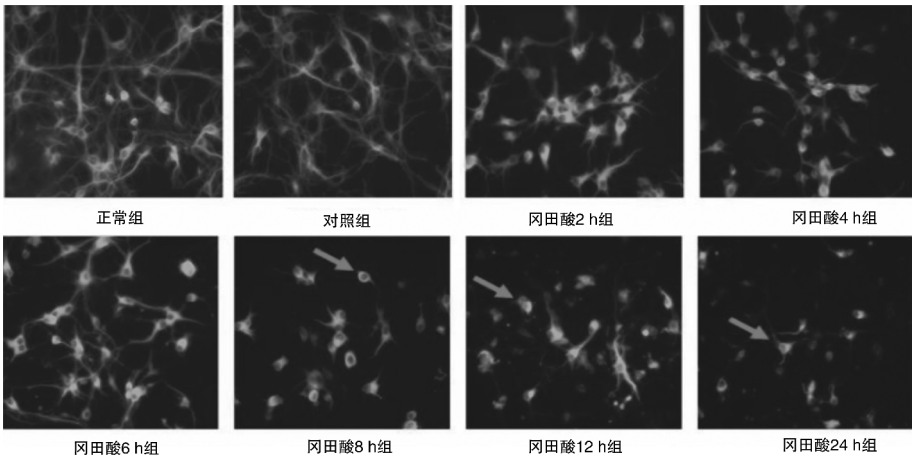
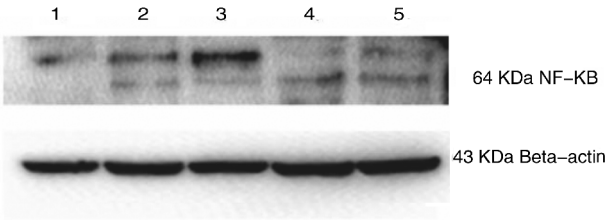
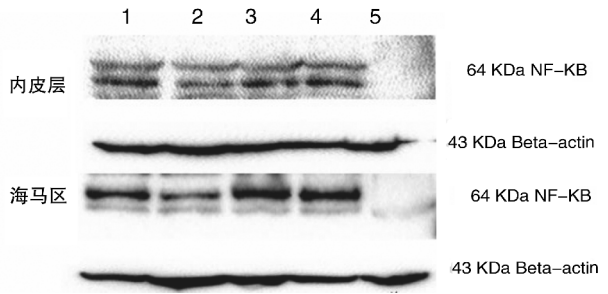


图1 正常组、对照组和冈田酸各组细胞免疫荧光染色表现(标尺=100 μm)



1 为正常组;2 为对照组;3 为冈田酸组;4 为人参皂苷 Rd 2.5 μmol/L 组;5 为人参皂苷 Rd 5 μmol/L 组

图2 各组海马神经元细胞中 NF-κB 表达凝胶成像  
酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组。



1 为正常组;2 为假手术组;3 为冈田酸 1 周组;4 为冈田酸 2 周组;5 为冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组

图3 各组大鼠皮质和海马区 NF-κB 表达凝胶成像

3 讨 论

AD 是以进行性认知障碍和行为损害为特征的退行性神经系统疾患,主要表现为记忆障碍,由于疾病过程的复杂性,目前尚没有有效治疗药物<sup>[8]</sup>。Aβ 在 AD 的发生中发挥重要作用,其会引发炎症、氧化损伤、代谢衰竭,随后导致广泛的神经元死亡,故 Aβ 沉积被认为是 AD 发生发展的根本原因之一<sup>[9]</sup>。有研究表明,NF-κB 的激活与 Aβ 沉积有关,AD 患者神经元细胞及神经胶质细胞中 NF-κB 都能被激活,NF-κB 可能参与了 AD 损伤<sup>[10]</sup>。

药物在脑内直接作用的先决条件是通过血脑屏

表 1 各组大鼠皮质和海马区 NF-κB 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	皮质	海马区
正常组	15	1.10 ± 0.000	1.04 ± 0.000
假手术组	15	1.30 ± 0.007	1.08 ± 0.011
冈田酸 1 周组	15	3.75 ± 0.053 <sup>①②</sup>	5.09 ± 0.019 <sup>①②</sup>
冈田酸 2 周组	15	3.92 ± 0.038 <sup>①②</sup>	5.82 ± 0.017 <sup>①②</sup>
冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组	15	1.71 ± 0.016	1.24 ± 0.007

注:①与正常组和假手术组比较, $P < 0.05$ ;②与冈田酸 2 周 + 人参皂苷 Rd 组比较, $P < 0.05$ 。

障,人参皂苷 Rd 作为一种神经保护剂,具有亲脂性,很容易穿过生物膜和血脑屏障<sup>[11]</sup>。既往研究发现,人参皂苷 Rd 有抗氧化、延缓衰老、降血糖、抗肿瘤、抗炎、保护线粒体作用,能够稳定海马神经元线粒体膜电位,从而抑制细胞凋亡,对大脑皮质神经元有保护作用,对星形胶质细胞同样具有抗氧化作用<sup>[11-14]</sup>。本实验中首先观察了冈田酸干预的海马神经细胞形态变化,结果显示 β III tubulin 细胞胞体饱满度明显降低,形态不规则、不完整,胞体与突起脱离,突起变短,明显断裂,神经元减少,随着干预时间的延长,损伤加重;Western blot 检测发现,冈田酸组 NF-κB 表达水平显著升高,而人参皂苷 Rd 2.5 μmol/L 组、人参皂苷 Rd 5 μmol/L 组 NF-κB 表达水平明显低于冈田酸组。提示人参皂苷 Rd 能抑制冈田酸诱导的大鼠海马神经元内 NF-κB 表达,证明人参皂苷 Rd 具有神经保护作用。进一步实验动物研究发现,10 mg/kg 人参皂苷 Rd 腹腔注射能减少海马 CA1 区注射冈田酸大鼠皮质和海马区的 NF-κB 表达,提示人参皂苷 Rd 可通过抑制 NF-κB 而发挥神经保护作用。这为 AD 的预防和治疗提供了一个很好的思路。(下转第 4098 页)

- 透析探针的体内外回收率分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,13(15):35-40
- [16] 唐超园,祝丽欣,陈芝,等. 血脑同步微透析研究大鼠口服银杏酮酯后内酯类成分的血脑分布[J]. 中草药,2017,48(2):272-277
- [17] 吴丽颖,张运好,刘建芳,等. 大鼠在体皮肤微透析的建立及对创伤涂膜剂经皮给药的药动学[J]. 中国医药工业杂志,2016,47(4):438-443
- [18] 兰颐,杨琳,史大勇,等. 基于微透析技术的花椒挥发油在体经皮促透作用研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(14):2676-2682
- [19] 杨华生,黎晓丽,吴维刚,等. 在体皮肤微透析分析制川乌-白芍配伍对芍药苷局部药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,13(9):80-84
- [20] 刘胜敏. 基于微透析-液质联用新技术研究丹参脑及血浆药代动力学特性[D]. 张家口:河北北方学院,2014
- [21] 刘聪敏,白洁,杜守颖,等. 血液微透析技术分析阿魏酸口服给药后药代动力学过程[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17):176-179
- [22] 郑芳昊,罗佳波. 微透析采样考察麻黄-桂枝药对配伍对麻黄碱药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,12(16):80-83
- [23] 诸明娜,徐瑞鑫. 基于血液微透析技术探究五味子甲素的体内代谢过程[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(6):99-102
- [24] 李颖,汤湛,尹丽娜,等. 苄达赖氨酸离子敏感型眼用原位凝胶的研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(12):999-1005
- [25] 张岩. 基于微透析取样技术的氧化苦参碱大鼠体内药代动力学研究[D]. 杭州:浙江工业大学,2015
- [26] Hou ML, Lu CM, Lin CH, et al. Pharmacokinetics of Maleic Acid as a Food Adulterant Determined by Microdialysis in Rat Blood and Kidney Cortex[J]. Molecules,2016,21(3):367
- [27] Wang WY, Wang W, Wu H, et al. Microdialysis sampling combined with ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of geniposide in dialysate of joint cavities in adjuvant arthritis rats[J]. Rapid Commun Mass Spectrom,2018,32(6):516-522

[收稿日期] 2018-08-15

(上接第4034页)

笔者通过体内、体外实验,发现人参皂苷 Rd 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达而减轻冈田酸诱导的神经细胞损伤,然而人参皂苷 Rd 具体的作用靶点仍不明确,有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Kwak KA, Lee SP, Yang JY, et al. Current Perspectives regarding Stem Cell-Based Therapy for Alzheimer's Disease[J]. Stem Cells Int,2018,2018:6392986
- [2] Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy[J]. Stem Cell Res Ther,2017,8(1):111-117
- [3] Suidan GL, Singh PK, Patel-Hett S, et al. Abnormal clotting of the intrinsic/contact pathway in Alzheimer disease patients is related to cognitive ability[J]. Blood Adv,2018,2(9):954-963
- [4] 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
- [5] 韩旭,梁宇,周刚. 海马与阿尔茨海默病[J]. 中国医疗前沿,2011,6(6):21-22
- [6] Nabavi SF, Sureddi A, Habtemariam S, et al. Ginsenoside Rd and ischemic stroke; a short review of literatures[J]. J Ginseng Res,2015,39(4):299-303
- [7] Liu J, Yan X, Li L, et al. Ginsenoside Rd Improves Learning and Memory Ability in APP Transgenic Mice[J]. J Mol Neurosci,2015,57(4):522-528
- [8] Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, et al. Current Concepts of Neurodegenerative Mechanisms in Alzheimer's Disease[J]. Bio Med Res Int,2018,2018:3740461
- [9] Schelke MW, Attia P, Palenchar DJ, et al. Mechanisms of Risk Reduction in the Clinical Practice of Alzheimer's Disease Prevention[J]. Front Aging Neurosci,2018,10:96
- [10] 龚云涛,王晓民. NF- $\kappa$ B 与中枢神经系统退变性疾病[J]. 生命科学,2004,16(5):280-284
- [11] Ye R, Kong X, Yang Q, et al. Ginsenoside Rd in Experimental Stroke: Superior Neuroprotective Efficacy with a Wide Therapeutic Window[J]. Neurotherapeutics,2011,8(3):515-525
- [12] 张琛,赵钢. 人参皂苷 Rd 的药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(11):953-958
- [13] Kim DH, Chung JH, Yoon JS, et al. Ginsenoside Rd Inhibits the Expressions of iNOS and COX-2 by Suppressing NF- $\kappa$ B in LPS-Stimulated RAW264.7 Cells and Mouse Liver[J]. J Ginseng Res,2013,37(1):54-63
- [14] 李玲,王凌,呼兴华,等. 人参皂苷 Rd 对 Alzheimer's disease 细胞模型 MTT 的影响[J]. 中医药导报,2014,20(14):58-60

[收稿日期] 2018-08-01