

人 参 皂 苷 Rg1 抑 制 癲 癇 大 鼠 大 脑 胼 胝 体 区 小 胶 质  
细 胞 激 活 和 炎 性 因 子 表 达 的 作 用陆 地<sup>1△</sup> 边立功<sup>1△</sup> 艾青龙<sup>2</sup> 孙 俊<sup>1</sup> 陈媛丽<sup>1</sup> 郭家智<sup>1</sup> 邵庆华<sup>3\*</sup> 钟莲梅<sup>2\*</sup>

(昆明医科大学: 1. 人体解剖学与组织胚胎学系, 昆明 650500; 2. 第一附属医院神经内科, 昆明 650032; 3. 云南省第三人民医院, 昆明 650011)

**【摘 要】** 目的: 探讨人参皂苷 Rg1( Ginsenoside Rg1, Rg1) 抑制氯化锂-匹罗卡品联合诱导的癲癇大鼠模型大脑胼胝体区小胶质细胞( microglia, MG) 的激活和炎症因子的表达作用, 为临床应用 Rg1 治疗癲癇提供理论依据。方法: 80 只健康雄性 SD 大鼠随机分为 4 组: 即空白对照组、模型组、Rg1 预处理组、卡马西平( carbamazepine, CBZ) 预处理组, 每组 20 只; 采用氯化锂-匹罗卡品腹腔注射制备癲癇大鼠模型, 治疗组提前进行药物预处理, 模型组给予相同剂量的生理盐水, 记录行为学发作情况, 注射匹罗卡品后 2 h 给予安定终止, 3 d 后取材; 免疫荧光组织化学染色和 Western Blot 检测大脑胼胝体区精氨酸酶 1( arginase-1, Arg-1)、诱导型一氧化氮合酶( induced nitric oxide synthase, iNOS) 和白介素 1 $\beta$ ( interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的蛋白表达变化。结果: 与模型组相比, Rg1 预处理组明显缩短癲癇大鼠的大发作时间; 模型组与空白对照组比较, 大脑胼胝体区 MG 明显激活, 胞体变圆, 突起减少, 呈“M1 型”阿米巴样状态; Rg1 预处理组较模型组相比, MG 的激活明显降低, Arg-1 蛋白的表达明显上调, iNOS 和 IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达显著下调。结论: Rg1 增加癲癇大鼠大脑胼胝体区 Arg-1 蛋白的表达, 降低 iNOS 和 IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达, 抑制 MG 的激活和极化, 减轻炎症因子的表达, 缩短癲癇大鼠大发作时间。

**【关键词】** 人参皂苷 Rg1; 癲癇; 小胶质细胞; 精氨酸酶 1; 诱导型一氧化氮合酶; 白介素 1 $\beta$ ; 大鼠

DOI: 10. 16557/j. cnki. 1000-7547. 2016. 04. 006

## Rg1 attenuate the activation of microglia and the expression of inflammatory factors in corpus callosum region of epileptic rats

Lu Di<sup>1</sup>, Bian Ligong<sup>1</sup>, Ai Qinglong<sup>2</sup>, Sun Jun<sup>1</sup>, Chen Yuanli<sup>1</sup>,  
Guo Jiazhi<sup>1</sup>, Shao Qinghua<sup>3</sup>, Zhong Lianmei<sup>2</sup>

(1. Department of Anatomy, Histology and Embryology of Kunming Medical University, Kunming 650500;

2. The First Affiliated Hospital, Department of Neurology, Kunming Medical University, Kunming 650032;

3. The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China)

**【Abstract】 Objective:** In order to provide theoretical support of ginsenoside Rg1( Rg1) in treatment of epilepsy in clinic, we explored the role of Rg1 in attenuating activation of microglia ( MG) and expression of inflammatory factors in the corpus callosum region on epileptic rats model induced by lithium chloride-pilocarpine. **Methods:** Eighty healthy male rats were randomly divided into four groups: control group, model group, Rg1 pretreatment group and carbamaz-

基金项目: 国家自然科学基金( 81260297, 81360200, 81460350, 81460210),

云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项( 2013FB120, 2014FB004, 2014FB006)

\* 通讯作者: 钟莲梅 电话: 13888967787, E-mail: 13888967787@163.com

邵庆华 电话: 0871-63192008, E-mail: 1508940735@qq.com

△共同第一作者

epine (CBZ) pretreatment group, each group has 20 rats. Epileptic model was established by lithium chloride-pilocarpine intraperitoneal injection; The pretreatment groups were given Rg1 or CBZ in advance, and same dosage of normal saline was given to model group. Behavior changes was recorded. The seizure was terminated with valium (diazepam) 2 h after given pilocarpine, the brain was fetched after 3 d. The morphology and the expression change of arginase-1 (Arg-1), induced nitric oxide synthase (iNOS), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in the corpus callosum region were detected by immunofluorescence staining and Western Blot. **Results:** The total seizure time in Rg1 pretreatment group was less than control group. Comparing to control group, microglia cells in the corpus callosum region in the model group were significantly activated, the processes was shorten, volume got bigger, most of them seemed as amoebocyte. Meanwhile, the expression of Arg-1 was obviously upregulated, iNOS and IL-1 $\beta$  were evidently downregulated in the model group, Rg1 pretreatment group attenuate the activation of microglia cells, simultaneously, the expression of Arg-1 was significantly increased, while iNOS and IL-1 $\beta$  were markedly decreased. **Conclusion:** Rg1 up-regulate the Arg-1 protein, and down-regulate the expression of iNOS and IL-1 $\beta$ , depress the activation and polarization of microglia, inhibit the expression of inflammatory reaction, short the seizure time in epileptic rat.

**【Key words】** Rg1; epilepsy; microglia; Arg-1; iNOS; IL-1 $\beta$ ; rat

癫痫是一种由于大脑神经元异常过度放电而引起的一过性、反复发作的临床综合征,俗称“羊痫风”。据最新流行病学资料显示<sup>[1]</sup>,我国约有1000万癫痫患者,其中超过半数活动性癫痫患者,每年新增癫痫患者约40万人,总体患病率为7‰,年发病率为28.8/10万。因此,癫痫已成为神经内科仅次于头痛的第二大常见病。中枢神经系统兴奋与抑制间的不平衡导致癫痫发作,主要与离子通道神经递质及神经胶质细胞的功能改变有关。小胶质细胞(microglia, MG)的激活和增殖均先于海马神经元的变性损伤,是炎症损伤机制的重要环节,也是神经元损伤的主要原因<sup>[2-5]</sup>。炎症反应可增加神经元的兴奋性、加速癫痫发作后神经元的凋亡,进一步影响癫痫的再次发作,增加癫痫发作的易感性<sup>[6-7]</sup>。MG分为经典活化型/M1型和替代活化型/M2型两种<sup>[8]</sup>,标志物分别为诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxidesynthase, iNOS)和精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)<sup>[9-11]</sup>。M1型为MG激活形式,呈阿米巴样,M2型为静息状态,呈分支状。而MG在癫痫发作后的激活及其与炎症因子的关系、分型的MG在癫痫病理过程中所发挥的作用尚未完全清楚。

癫痫的临床治疗手段仍以药物为主,因药物的副作用或对药物不敏感的患者,易复发或进展为难治性癫痫<sup>[12-13]</sup>,给个人、家庭和社会带来沉重的负担。因此,在临床上亟需寻找治疗癫痫的新疗法和新药物。近年来,在西方国家利用天然产物治疗癫痫被认为是一条极具潜力的研究思路,并认为人参皂苷是极具研究开发价值的天然化合物之一,但目前对此并无确切研究结果<sup>[1]</sup>。本课题组前期体外实

验发现Rg1可抑制脂多糖诱导的小鼠BV2细胞激活<sup>[14]</sup>。因此,本研究拟通过构建氯化锂-匹罗卡品诱导癫痫大鼠模型,从体内实验的角度阐明Rg1对癫痫大鼠脑内MG的激活情况和炎症因子的表达作用,以期为临床治疗癫痫提供新药物和新的治疗靶点。

## 材料和方法

### 1 材料

成年SPF级健康雄性SD大鼠80只,体重(250 $\pm$ 20)g,由昆明医科大学实验动物学部提供;Rg1(昆明制药厂);氯化锂(美国Amresco公司,货号0416);盐酸匹罗卡品(美国Sigma公司,货号P6503);地西洋注射液(上海旭东海普药业有限公司);BCA蛋白定量试剂盒(美国Thermo scientific公司,货号23225);兔抗iNOS抗体(美国Santa Cruz公司,货号sc-8310)、兔抗IL-1 $\beta$ (美国Santa Cruz公司,货号sc-7884)、兔抗Arg-1抗体(英国Abcam公司,货号ab91279);小鼠抗 $\beta$ -actin抗体(美国Santa Cruz公司,货号sc-47778);Lectin(美国Sigma公司,货号I0401);辣根酶标记的山羊抗兔/小鼠IgG(北京中杉金桥公司,货号ZB-2301/2305);Cy3标记的山羊抗兔IgG(美国Sigma公司,货号C2306);封片液(美国Sigma公司,货号F6057);垂直电泳系统(美国Bio-Rad公司);冷冻切片机(德国Leica公司,型号CM1950);匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司,型号DY89-1)。

### 2 方法

2.1 实验动物分组 成年健康雄性 SD 大鼠 80 只 (购于昆明医科大学实验动物学部), 随机分 4 组 ( $n=20$ ), 即对照组、模型组、Rg1 预处理组和 CBZ 预处理组; 治疗组提前给予 Rg1 (100 mg/kg) 或 CBZ (60 mg/kg), 模型组和治疗组腹腔注射氯化锂 (127 mg/kg), 18 h 后均腹腔注射匹罗卡品 (30 mg/kg), 空白组给予相同剂量的生理盐水。参照 Racine 的分级标准记录发作情况: 0 级为正常行为状态; I 级为凝视, 头面部轻微颤动或者抽动; II 级为点头或湿狗样抖动; III 级为前肢阵挛; IV 级为后肢站立并伴有双侧前肢阵挛; V 级为站立伴摔倒的全身强直阵挛性发作。III ~ V 级者定为癫痫大发作, 记录各组发作情况, 剔除发作未达 III 级及其以上者, 并补足样本数。2 h 后腹腔注射安定终止发作, 精心护理。3 d 后取材, 生理盐水灌注取脑, 分离胼胝体组织, 匀浆用于 Western Blot, 生理盐水和 4% 甲醛灌注取脑, 制备冰冻切片用于免疫荧光组织化学染色。

2.2 免疫荧光组织化学染色 随机选取每组各一张切片, PBS 漂洗, 10% 的山羊血清室温封闭 2 h, 分别加入一抗兔抗 Arg-1 (1:100) 或 iNOS (1:100), 孵育 2 h, PBST 漂洗 (以下步骤避光), 二抗采用 Cy3 标记的山羊抗兔 IgG (1:200) 和 lectin (1:400, 结合有 FITC 绿色荧光染料的小胶质细胞特异性标记物), 共同孵育 2 h, PBST 漂洗, 封片液封片。激光共聚焦显微镜 (Olympus) / 正置荧光显微镜 (Nikon) 下观察胼胝体区小胶质细胞的蛋白表达情况, 各组同一条件拍片, 重复 3 次。

2.3 Western Blot BCA 蛋白定量试剂盒 (BCATM Protein Assay Kit, Thermo) 中试剂 A 和试剂 B 以 50:1 的比例混合均匀, 成嫩绿色。用牛血清白蛋白 (BSA) 制作标准曲线。96 孔板中加入加 200  $\mu$ l 的工作液和 20  $\mu$ l 待测样品或标准蛋白。混匀, 震荡, 37 $^{\circ}$ C 反应 30 min, 酶标仪测得 A562 nm 吸光度值, 根据软件计算出蛋白样品浓度, 每孔上样 100  $\mu$ g 蛋白。凝胶电泳, 转印到 PVDF 膜上, 恒流转膜, 5% 的脱脂牛奶封闭, 摇床上摇 2 h, 加兔抗 iNOS 或 IL-1 $\beta$  (1:1000)、小鼠抗  $\beta$ -actin (1:1000) 4 $^{\circ}$ C 过夜; TBST 漂洗后加入辣根酶标记的山羊抗兔/山羊抗小鼠 IgG (H+L), 室温下摇床轻摇孵育 1 h, TBST 漂洗 4 次  $\times$  15 min。加 ECL 免疫印迹化学发光试剂, 室温

下反应 3 min, 暗室曝光、显影和定影。扫描条带, 并用 Image J 进行分析, 重复 3 次, 取平均值进行统计分析。

统计学处理: 所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 分类资料采用  $\chi^2$  检验, 用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 组间比较采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA), 两两比较采用 Bonferroni  $t$  检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 结 果

### 1 Rg1 对癫痫模型大鼠行为学的影响

模型组大鼠在注射匹罗卡品后, 共 17 只出现大发作, 总时间为 176.52 min, Rg1 预处理组共 10 只出现大发作, 总时间为 79.3 min, CBZ 预处理组共 11 只出现大发作, 总时间为 73.5 min, 治疗组平均大发作时间较模型组比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Rg1 对匹罗卡品诱导的癫痫大鼠模型行为学发作情况影响显著。

表 1 Rg1 对癫痫大鼠大发作时间的影响 ( $n=20$ )

分 组	大发作平均时间 (min)
对照组	0
模型组	10.38
Rg1 预处理组	7.93 <sup>a</sup>
CBZ 预处理组	6.68 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组。

### 2 Rg1 抑制癫痫大鼠胼胝体区小胶质细胞的激活

采用 Olympus FV-10i 激光共聚焦显微镜观察各组大鼠胼胝体区小胶质细胞的形态变化, 蓝色荧光为 DAPI 标记的细胞核, 绿色荧光为 Lectin 标记的小胶质细胞, 观察到对照组细胞形态较小, 突起明显, 小胶质细胞呈“M2 型”分支状静息状态, 癫痫模型组细胞变圆, 胞体增大, 突起回缩, 呈“M1 型”阿米巴样激活形式。Rg1 和 CBZ 预处理组较模型组相比, 小胶质细胞的激活明显被抑制, 突起明显, CBZ 治疗组更为明显, 但二者之间无显著区别 (Fig. 1), 重复 3 次。

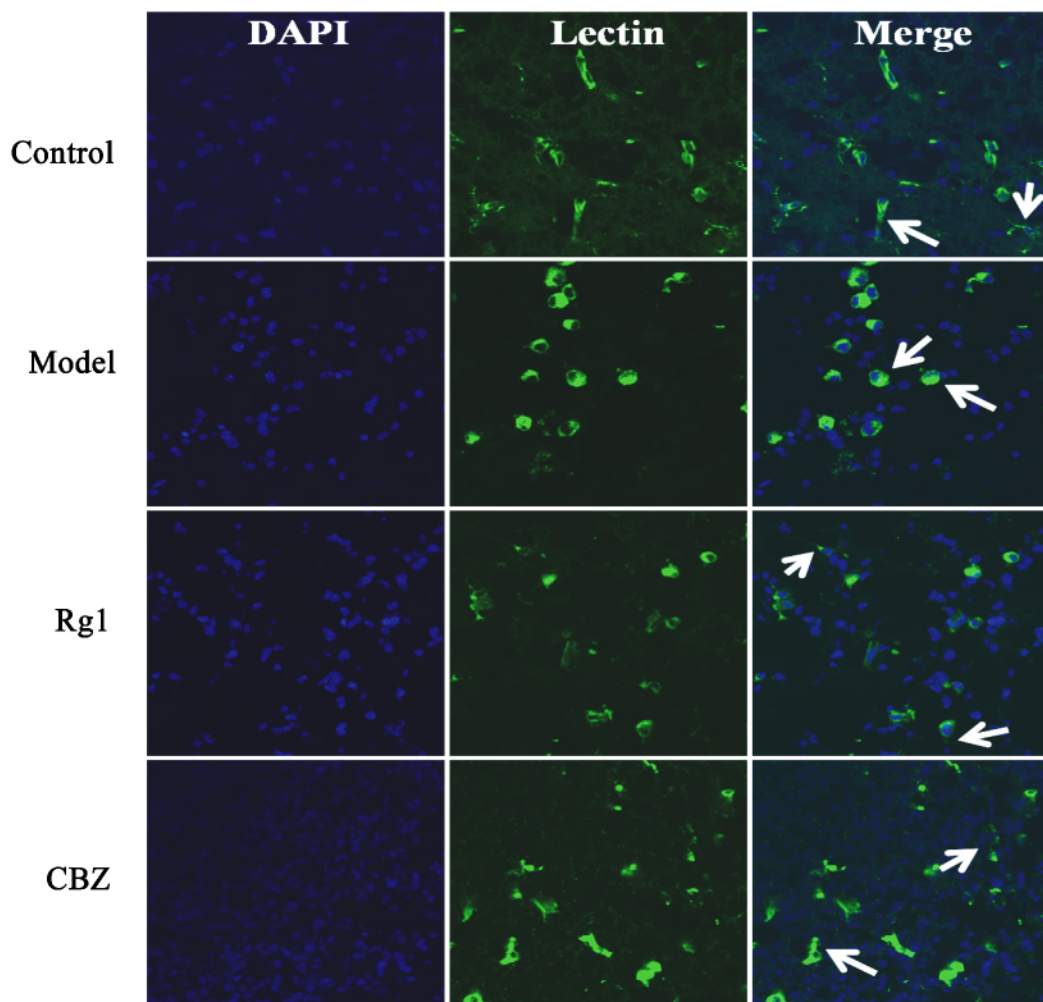


Fig. 1 Microphotographs showing Rg1 depressing the activation of microglia in corpus callosum of epileptic rat by immunofluorescence staining. Bar = 10  $\mu$ m

### 3 免疫荧光组织化学染色检测大鼠大脑胼胝体区 Arg-1、iNOS 蛋白的表达

绿色荧光为 lectin 标记的小胶质细胞,红色荧光分别为 Arg-1、iNOS 蛋白。与空白对照组相比,模型组 M2 型小胶质细胞的标志性蛋白 Arg-1 表达显著降低 (Fig. 2),M1 型小胶质细胞的标志性蛋白炎症因子 iNOS 表达显著升高 (Fig. 3);经治疗后,Arg-1 蛋白的表达升高 (Fig. 2),iNOS 蛋白的表达降低 (Fig. 3),提示 Rg1 可能通过促进激活的小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化,同时抑制炎症因子 iNOS 的表达,减轻毒性损伤作用,而发挥神经保护作用。

### 4 Western Blot 检测大鼠大脑胼胝体 Arg-1、iNOS 和

### IL-1 $\beta$ 蛋白的表达变化

在正常脑组织中,小胶质细胞呈静息状态,发挥重要的免疫监视的作用,不同的病理刺激小胶质细胞则出现极化,分成 M1 和 M2 两型,一旦小胶质细胞被激活,则可能发挥“清道夫”样的吞噬功能或者释放毒性物质进一步加重病情,M1 型标志蛋白包括 iNOS、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等,表现为细胞毒性作用,M2 型标志物有 IL-4、Arg-1 和 IL-10 等,与神经保护作用相关。在形态学的基础上,采用 Western Blot 检测蛋白含量变化发现,Rg1 可明显抑制 iNOS 和 IL-1 $\beta$  的表达,上调 Arg-1 的表达 (Fig. 4),经统计分析,具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

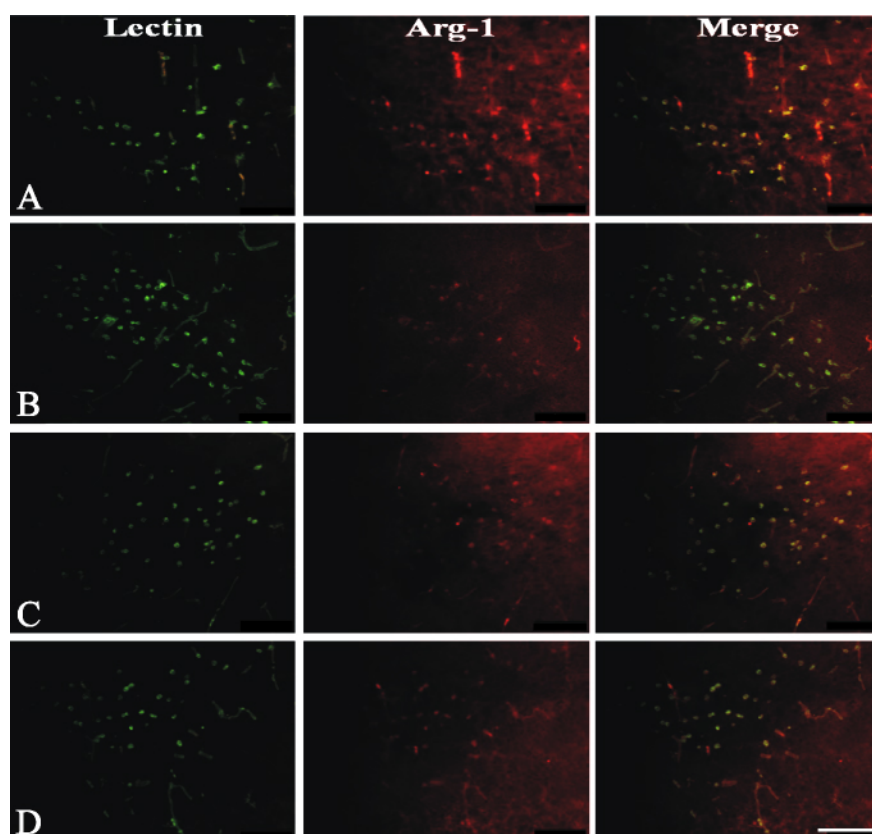


Fig. 2 Rgl up-regulate the expression of Arg-1 in corpus callosum of epileptic rat. A: Control group; B: Model group; C: Rgl pre-treatment group; D: CBZ pretreatment group. Bar = 50  $\mu$ m

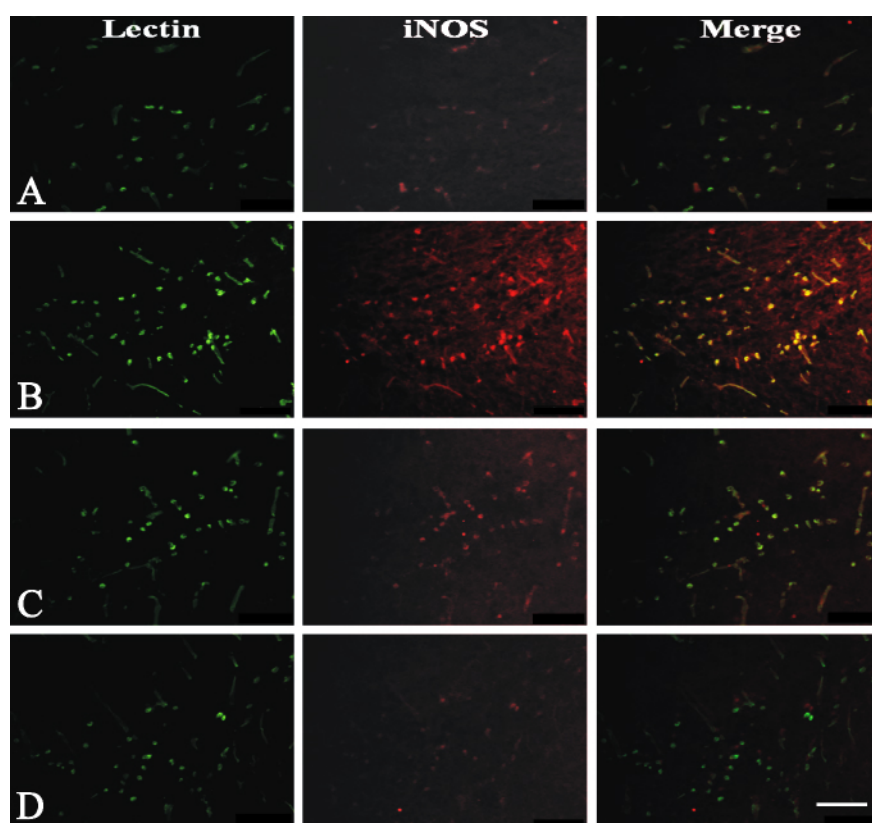


Fig. 3 Rgl up-regulate the expression of iNOS in corpus callosum of epileptic rat. A: Control group; B: Model group; C: Rgl pre-treatment group; D: CBZ pretreatment group. Bar = 50  $\mu$ m



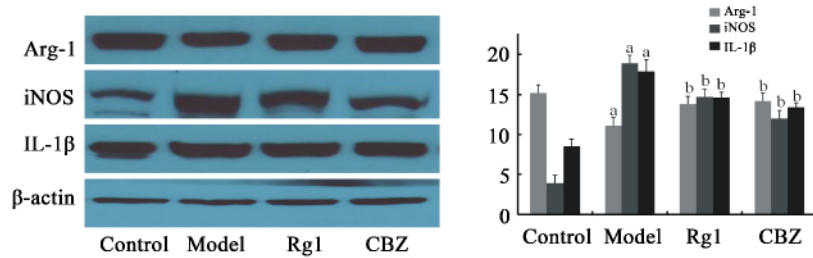


Fig. 4 Rg1 increase the expression of Arg-1, decrease iNOS and IL-1 $\beta$  in corpus callosum of epileptic rat. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs control group, <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs model group.

## 讨 论

癫痫是一组反复发作的神经元异常放电所致的暂时性中枢神经系统功能失常的慢性疾病,发病机制十分复杂,至今未完全阐明,这也是临床治愈率有限的原因。癫痫动物模型诱导的方法主要分为电刺激点燃法和药物点燃法,后者更为常用,包括匹罗卡品、戊四氮、海人酸、马桑内酯和青霉素等,本研究采用匹罗卡品癫痫模型是目前国际上比较公认的一种造模方法,与人类慢性癫痫发作较为相似<sup>[15]</sup>。

人参皂苷包括 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2、糖苷基 PD、Re、Rg1、Rg2、Rh1 及糖苷基 PT 等多种成分,现代药理学研究表明,人参皂苷的生理活性作用非常广泛,人参皂苷中各种成分对中枢神经系统的作用,通过激活神经细胞存活机制和神经保护机制,可发挥促进神经发育、调控神经递质、改善学习与记忆能力、抗疲劳、促进 DNA、RNA 合成、抗血小板凝集、改善认知功能、增强心肌、保护自身免疫系统、提高机体对环境的适应能力及对有害因子的抵抗能力、促进物质代谢和抗氧化等作用<sup>[16-20]</sup>。尽管复方制剂对癫痫有较好的疗效,因其成分复杂,无法阐明其具体作用机制,而研究单味中药的活性成分,不仅有利于明确其抗癫痫的作用机制,还有利于促进我国传统中医药的现代化发展进程。目前,人参皂苷已广泛应用于治疗临床多种神经系统相关疾病,包括脑缺血后损伤和阿尔茨海默病等,但对癫痫是否有影响的研究报道却很少,尤其是在抑制小胶质细胞激活和减轻炎症反应的脑保护作用,则缺乏较为系统、全面的研究。课题组前期研究结果表明 Rg1 通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路,在转录和翻译水平,抑制 LPS 诱导的 BV2 细胞炎症蛋白酶和炎症因子的释放,抑制小胶质细胞的激活,从而发挥抗炎的脑保护作用<sup>[14]</sup>。NF $\kappa$ B 广泛存在于星型胶质细胞和神经元

细胞中<sup>[21]</sup>,但在癫痫病理发展过程中究竟是促进存活还是损伤仍需继续探究。Li 等<sup>[20]</sup>在颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者的神经胶质中发现 NF $\kappa$ B 表达上调;刘斌等<sup>[22]</sup>在海人酸(kainic acid, KA)诱导的癫痫大鼠模型中发现 NF $\kappa$ B 的表达增高,而使用 NF $\kappa$ B 信号通路的抑制剂后,癫痫发作的潜伏期缩短,病情加重,易感性增强;不过也有人证实 NF $\kappa$ B 的抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(pyrrolidine dithiocarbamate salt, PDTC)可减少癫痫的敏感性,但却对大脑的损伤和模型死亡率并没有影响<sup>[24]</sup>;PDTC 亦可通过降低糖蛋白的表达,下调海马 CA3 区 NF $\kappa$ B 的活性,说明 NF $\kappa$ B 的活化可能癫痫易感性有关<sup>[25]</sup>。综上所述,使用不同的 NF $\kappa$ B 信号通路的抑制剂对癫痫海马不同区域的影响却截然不同,这可能与 NF $\kappa$ B 在神经保护方面的机制有关,需要更进一步地探索。

本研究虽然已获得 Rg1 抑制匹罗卡品诱导的癫痫大鼠模型中小胶质细胞的激活和炎症因子表达的直接证据,首次证明 Rg1 调控癫痫大鼠脑内小胶质细胞的极化,但却无法证实小胶质细胞、炎症因子、神经元之间的相互关系,以及 NF $\kappa$ B 或者更多的信号通路在其中具体的调控机制,下一步深入探讨 Rg1 调控网络信号通路对小胶质细胞极化和抑制其释放毒性物质的作用,保护神经元,将有助于 Rg1 在临床的应用提供理论支持,为临床治疗癫痫提供新的作用靶点和方向。

## 参 考 文 献

- [1] 许方霄. 人参皂苷被认为对治疗癫痫极具价值 [J]. 首都食品与医药, 2015, 1: 21.
- [2] Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines [J]. Glia, 2002, 40: 140-155.
- [3] Kaur G, Han SJ, Yang I, et al. Microglia and central nervous system

- immunity [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21: 43 – 51.
- [4] Vezzani A, Conti M, De Luigi A, *et al.* Interleukin-1 beta immuno-reactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures [J]. *J Neurosci*, 1999, 19: 5054 – 5065.
- [5] Sun H, Huang Y, Yu X, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, suppresses CD40 expression and attenuates inflammatory responses after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26: 505 – 515.
- [6] Ravizza T, Rizzi M, Perego C, *et al.* Inflammatory response and glia activation in developing rat hippocampus after status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2005, 46: 113 – 117.
- [7] Vezzani A, Grantata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence [J]. *Epilepsia*, 2005, 46: 1724 – 1743.
- [8] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 958 – 969.
- [9] Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, *et al.* Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 9517 – 9522.
- [10] 张 磊, 王义武, 张令强, 等. 巨噬细胞极性调控机制 [J]. *科学通报*, 2012, 57: 2661 – 2665.
- [11] 应航洁, 史丽云. 巨噬细胞极性转化及其分子调控机制 [J]. *医学综述*, 2014, 20: 3095 – 3097.
- [12] Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 793 – 804.
- [13] Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 28 – 33.
- [14] 宗 一, 戴纪男, 孙 俊, 等. 三七皂苷 Rg1 抑制脂多糖诱导的小胶质细胞激活 [J]. *解剖学报*, 2012, 43: 13 – 18.
- [15] Curia G, Longo D, Biagini G, *et al.* The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurosci Methods*, 2008, 172: 143 – 157.
- [16] 杨吉平, 赖 红, 方 欣, 等. 人参皂苷 Rb1 对阿尔茨海默病大鼠海马结构  $\beta$ -淀粉样蛋白表达的影响 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17: 301 – 305.
- [17] 楚世峰, 张均田. 人参皂苷 Rg1 的多靶点作用和机制分析 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39: 11 – 15.
- [18] Ng TB. Pharmacological activity of sanchi ginseng (Panax notoginseng) [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58: 1007 – 1019.
- [19] Liu Q, Kou JP, Yu BY. Ginsenoside Rg1 protects against hydrogen peroxide-induced cell death in PC12 cells via inhibiting NF- $\kappa$ B activation [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58: 119 – 125.
- [20] Li X, Liu Y, Zhang X, *et al.* Effect of ginsenoside Rg1 on expression of phosphory protein tau and N-methyl-D-aspartate receptor subunits NR1 and NR2B in rat brain slice model of Alzheimer's disease [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2010, 35: 3339 – 3343.
- [21] Rami A, Kim M, Niquet J, *et al.* Alterations in the expression of the anti-apoptotic factor HAX-1 upon seizures-induced hippocampal injury in the neonatal rat brain [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37: 116 – 125.
- [22] 刘 斌, 董晓柳, 张文彦, 等. 急性脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区细胞凋亡与  $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  蛋白表达的关系 [J]. *山东医药*, 2012, 52: 28 – 31.
- [23] Madsen TM, Newton SS, Eaton ME, *et al.* Duman RS. Chronic electroconvulsive seizure up-regulates beta-catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 1006 – 1014.
- [24] Mohammad F, Singh P, Sharma A. A Drosophila systems model of pentylenetetrazole induced locomotor plasticity responsive to antiepileptic drugs [J]. *BMC Syst Biol*. 2009, 3: 11.
- [25] 徐 倩, 张春来, 杨 烨, 等. 人参皂苷 Rb1 对马桑内酯致病大鼠海马组织蛋白质组的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27: 1218 – 1221.

( 收稿日期: 2015 – 12 – 15 )