

# 人参皂甙 Rd 对颞叶癫痫大鼠学习记忆能力及海马 5-HT 表达的影响

张明磊 杨金升 石向群 司江华 曲传勇 王彦平 范磊

**【摘要】 目的** 研究人参皂甙 Rd 对氯化锂-匹罗卡品点燃颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)大鼠学习记忆能力及海马 5-HT 表达的干预作用。**方法** 建立氯化锂-匹罗卡品点燃颞叶癫痫大鼠模型,将 30 只造模成功的颞叶癫痫大鼠随机分为 TLE 组(生理盐水 10 ml/kg 腹腔注射,15 只)及 GSRd 干预组(人参皂甙 Rd 2 mg/kg 腹腔注射,15 只),另选 15 只大鼠作为正常对照组;采用 Morris 水迷宫及免疫组化染色分别检测各组大鼠学习记忆能力及海马 5-HT 表达水平。**结果** 与正常对照组比较, TLE 组大鼠学习记忆能力下降,海马 5-HT 表达明显减少( $P<0.05$ );与 TLE 组比较, GSRd 干预组可显著提高大鼠学习记忆能力及海马 5-HT 的表达水平( $P<0.05$ )。**结论** 人参皂甙 Rd 可能通过增加海马 5-HT 的表达来提高颞叶癫痫大鼠学习记忆能力。

**【关键词】** 人参皂甙 Rd 颞叶癫痫 学习记忆能力 5-HT

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2010)03-0147-04

Effects of Ginsenoside Rd on learning and memory abilities and 5-HT expression in hippocampus of temporal lobe epilepsy rats

Zhang Minglei, Yang Jinsheng, Shi Xiangqun, et al. Department of Neurology, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of ginsenoside Rd on the learning and memory abilities and 5-HT expression in hippocampus CA1 of the temporal lobe epilepsy Rats induced by lithium-pilocarpine. **Methods** The temporal lobe epilepsy rat models were established with lithium and pilocarpine intraperitoneally. 30 temporal lobe epilepsy rats were randomly divided into 2 groups: TLE group (NS 10 ml/kg, intraperitoneal injection), and Ginsenoside Rd intervention group (Ginsenoside Rd 2 mg/kg, intraperitoneal injection). In addition, 15 rats were assigned to the normal control group. Morris maze test was conducted for valuating the learning and memory abilities in each groups. The expression of 5-HT in hippocampus CA1 were examined by immunohistochemistry staining. **Results** Compared with normal control group, rats in TLE group showed worse learning and memory abilities ( $P<0.05$ ) and fewer expression of 5-HT in hippocampus CA1 ( $P<0.05$ ); Compared with TLE group, Ginsenoside Rd intervention group had significantly improved on the learning and memory abilities ( $P<0.05$ ) and showed more expression of 5-HT in hippocampus CA1 ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Ginsenoside Rd may play an important role in alleviating the injury on the learning and memory abilities in TLE by increasing the expression of 5-HT in hippocampus CA1.

**【Key words】** Ginsenoside Rd (GSRd) Temporal lobe epilepsy (TLE) Learning and memory abilities 5-HT

颞叶癫痫是最常见的难治性癫痫之一,长期反复发作是导致癫痫患者认知功能障碍的主要原因之一<sup>[1]</sup>,主要表现为记忆力、计算力和思维能力的下降。5-HT 是中枢神经系统重要的单胺类神经递质,参与人类的感受、运动和行为等许多生理过程。海马中 5-HT 与认知功能密切相关,在海马长时程效应增强(LTP)和记忆改善中起重要作用<sup>[2]</sup>。此

外,5-HT 可以导致癫痫发作的波幅下降,对癫痫具有抑制效应<sup>[3]</sup>。因此,本实验利用氯化锂-匹罗卡品点燃颞叶癫痫大鼠模型,观察大鼠学习记忆能力及海马 5-HT 表达情况,并采用人参皂甙 Rd (GSRd) 进行干预,以探讨 5-HT 在癫痫形成和学习记忆中的作用以及 GSRd 对颞叶癫痫大鼠认知功能损害的改善作用。

## 1 材料与方法

1.1 主要实验器材和药品 Morris 水迷宫(北京硕林苑科技有限公司产品),氯化锂购自美国 Sigma

作者单位:730050 兰州,兰州军区兰州总医院神经内科[张明磊 杨金升(通讯作者) 石向群 司江华 曲传勇 王彦平 范磊]

公司,匹罗卡品购于日本 Wako 公司,人参皂甙 Rd 注射液(纯度为99.8%)由广东泰禾生物药业有限公司提供,兔抗大鼠 5-HT 多克隆抗体(一抗)、山羊抗兔 IgG(二抗)及 DAB 显色剂均购于北京中杉金桥生物公司。

1.2 实验动物及分组 健康成年雄性 Wistar 大鼠 45 只(由兰州大学实验动物中心提供),清洁级,体重 180~250g,置于室温( $24 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,12 h 昼夜循环光照条件下饲养。将实验大鼠随机分为正常对照组(15 只)、TLE 组(15 只)及 GSRd 干预组(15 只)。

1.3 动物模型制作 大鼠腹腔注射氯化锂生理盐水溶液(130 mg/kg),18 h 后腹腔注射盐酸匹罗卡品生理盐水溶液(首剂 30 mg/kg),以后每隔 30 min 追加剂量(10 mg/kg),极量为 60 mg/kg,直至出现 IV 级以上 SE(status epilepticus,SE),大鼠癫痫发作强度按照 Racine 法分级标准<sup>[4]</sup>,点燃出现 Racine IV-V 级 SE 60 min 视为点燃成功,同时给予 10%水合氯醛腹腔注射(300 mg/kg)及硫酸阿托品(0.5 mg/kg)控制发作以防止大鼠抽搐过度致死。正常对照组大鼠注射等量生理盐水。将点燃成功大鼠随机分为 TLE 组及 GSRd 干预组。GSRd 干预组大鼠腹腔注射人参皂甙 Rd(2 mg/kg),正常对照组及 TLE 组则给予等量的生理盐水(10 ml/kg)腹腔注射。各组大鼠每天给药 1 次,30 d 后行 Morris 水迷宫测试。

1.4 学习记忆能力测试 采用 Morris 水迷宫试验,Morris 水迷宫主体为直径 150 cm,高 50 cm 的黑色圆形不锈钢水池,水深 30 cm,水温保持( $22 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ;在水池壁上标明 4 个入水点,由此将水池等分为 4 个象限,将第一象限中心作为目标象限(target quadrant),正中水域放置一圆形隐藏逃生平台(黑色平台直径为 9 cm,高 28 cm),平台低于水面 2 cm;实验期间水迷宫池壁标记及周围房间内参照物保持不变作为空间参照线索,以供大鼠定位平台,水迷宫正上方装有摄像装置并与计算机连接,通过图像采集及分析系统软件(SLY-WMS2.1)同步适时记录大鼠运动轨迹。

1.4.1 定位航行试验(Place navigation test,PNT)

连续学习训练 5 d,每天固定一个时间段,分别从 4 个象限的入水点将大鼠面向池壁放入水中,记录从入水到找到并爬上平台的时间(即逃避潜伏期)及活动总路程(即潜伏期距离)。如果 120 s 内大鼠没能找到平台,将其引向平台,潜伏期计为 120 s,每一

时间段之 4 次潜伏期的算术平均数作为这一时间段的学习成绩。每次试验时平台位置固定不变。

1.4.2 空间搜索试验(Spatial probe test,SPT)

在定位航行试验结束后撤除平台,分别从 4 个入水点将大鼠放入水中,记录大鼠 120 s 内搜寻平台的运动轨迹,在目标象限的停留时间和距离占 总 时 间 和 总 距 离 的 百 分 比 及 穿 越 原 平 台 区 的 次 数,并进行统计分析,观察受试鼠的空间记忆能力。

1.5 组织标本及切片制备 水迷宫测试结束后,各组大鼠在相应的取材时间点灌注取材(以 10%水合氯醛 300 mg/kg 腹腔注射麻醉后,开胸暴露心脏,直视下用 20 ml 注射器针头经左心室刺入主动脉,同时剪开右心耳;连接输液器后依次用生理盐水 100 ml 及 4%多聚甲醛 250 ml 灌注固定后取脑),冠状位切取视交叉后 1~4 mm 脑组织;各组标本经常规脱水、透明、浸蜡及石蜡包埋后,以冠状位切片法取背侧海马最大面积处连续切片(片厚 5  $\mu\text{m}$ ),进行 5-HT 免疫组化染色。

1.6 5-HT 免疫组化检测 采用 SP 法行免疫组织化学染色(一抗为兔抗 5-HT 多克隆抗体,二抗为生物素化标记的山羊抗兔 IgG)。具体步骤为切片依次经二甲苯、梯度酒精脱蜡入水,依次于室温下滴加 3%过氧化氢溶液 20 min 以灭活内源性过氧化物酶,滴加正常山羊血清封闭孵育 20 min,倾去不洗,滴加兔抗大鼠 5-HT 多克隆抗体(1:150)50  $\mu\text{l}$ ,4 $^{\circ}\text{C}$  孵育 16~18 h 后置 37 $^{\circ}\text{C}$  复温 30 min,滴加生物素化的山羊抗兔 IgG,室温孵育 20 min;滴加辣根酶标记的链霉卵白素孵育 20 min;上述各步骤间均用 0.01 mol/L PBS 振洗 3 次,每次 5 min;此后以二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine,DAB)显色 3~5 min,显微镜下观察控制显色过程;DAB 显色后用自来水终止反应;苏木素复染,梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。阴性对照组采用 0.01mol/L PBS 代替 5-HT 抗体,步骤同上。

1.7 图像分析及统计学处理

1.7.1 图像分析 在光镜下观察大鼠海马 CA1 区 5-HT 阳性细胞的表达强弱;用 DP controller 70/OlympusBX61 显微摄影分析系统进行图像采集;光镜下( $\times 400$  倍)于每一张切片海马 CA1 区随机选取 5 个不重叠视野采集图像;采用 Image-Pro plus 6.0 软件测量每个视野的阳性细胞数及平均光密度(average optical density,AOD)值,并取算术平均数作为该例的阳性细胞数及 AOD 值以反映 5-HT 表

达的水平。

1.7.2 统计学处理 所用实验数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用 SPSS 16.0 统计软件包,多样本间均数比较采用 *one-way ANOVA* 检验,组间比较采用 *Donnett-t* 检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学观察 腹腔注射匹罗卡品后 3~5 min 大鼠出现外周胆碱能反应(M 样作用),如竖毛、缩瞳、流泪、流涎及腹泻;约 30 min 后发展为全身性强直-阵挛发作,失去体位控制伴有直立、跌倒;注射水合氯醛后 3 min 左右 SE 逐渐停止,存活鼠进入 2~4 d 的毒性阶段,表现为体重突然下降、皮毛不光滑、蜷伏不动、不进饮食、易激惹;经过 10~20 d 的缄默期后每天可观察到数次 I~III 级的自发反复发作,每次持续时间数秒至数分钟不等;在急性毒性阶段 GSRd 干预组大鼠体重下降较 TLE 组少,并且较早出现体重恢复性增长,发作程度减轻且次数减少。正常对照组体重增加正常,且未观察到痫性发作。

2.2 定位航行试验 在 5 个不同时间段的学习训练过程中正常对照组和 GSRd 干预组逃避潜伏期逐日缩短,学习记忆成绩逐步提高,而 TLE 组大鼠的学习能力低,在 5 d 的学习测验中成绩几乎没有得到提高。TLE 组平均逃避潜伏期及潜伏期距离均显著长于正常对照组和人参皂甙 Rd 干预组( $P<0.05$ );与 TLE 组比较,GSRd 干预组平均逃避潜伏期和潜伏期距离明显缩短( $P<0.05$ )(表 1)。

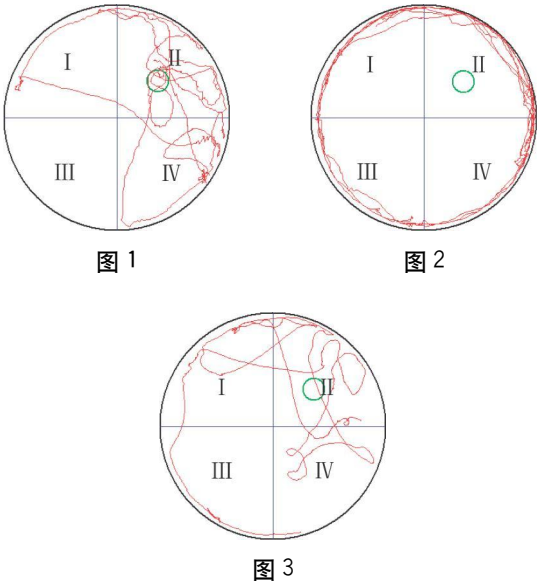
表 1 人参皂甙 Rd 对癫痫大鼠空间学习记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	逃避潜伏期 (ms)	潜伏期距离 (m)
正常对照组	15	35211.75 ± 11350.44	8.15 ± 2.79
TLE 组	15	83168.39 ± 19187.85 <sup>△</sup>	18.64 ± 5.10 <sup>△</sup>
GSRd 干预组	15	58487.04 ± 26040.59 <sup>▲</sup>	13.55 ± 4.48 <sup>▲</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与 TLE 组比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

2.3 空间搜索试验 选择性搜索策略是指被测试动物在逐渐记忆形成的情况下对目标象限的隐匿平台进行搜索时所表现出来的状态。通常情况下受过训练的动物在目标象限出现的频率和时间会高于其它 3 个象限。图 1 代表正常对照组的搜索策略图,这组大鼠能依靠空间线索找到平台,长时间在目标象限搜索并频繁穿越原平台区,其运动轨迹集中于目标象限,呈趋向式,在搜寻隐匿平台期间在目标象

限停留了 55.6% 的时间(而没有在对侧象限停留),穿越平台区 5 次;图 2 代表典型的 TLE 组大鼠的搜索策略图,这组大鼠较多地绕池壁游泳,活动范围大,较少游向原平台附近,运动轨迹呈随机式,在目标象限停留了 33.7% 的时间(而在对侧象限停留了 20.6% 的时间),没有穿越平台区;图 3 代表 GSRd 干预组大鼠的搜索策略图,这组大鼠也表现出一定的搜索策略,活动范围较集中于目标象限且穿越原平台所在位置,其运动轨迹也呈明显的趋向式,在目标象限停留了 42.5% 的时间(而在对侧象限停留了 11.0% 的时间),穿越平台区 1 次。



空间搜索试验中 TLE 组大鼠在目标象限停留时间及路程的百分比及穿越原平台区的次数均显著低于正常对照组和人参皂甙 Rd 干预组( $P<0.05$ );与 TLE 组比较,人参皂甙 Rd 干预组在原平台象限停留时间的百分比及穿越原平台区的次数均显著高于 TLE 组( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 人参皂甙 Rd 对癫痫大鼠空间学习记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	目标象限停留 时间百分比	目标象限游泳 距离百分比	穿越原平台 区平均次数
正常对照组	15	45.30 ± 7.67	43.62 ± 5.94	3.03 ± 0.74
TLE 组	15	25.63 ± 4.93 <sup>▲</sup>	26.23 ± 4.69 <sup>▲</sup>	0.75 ± 0.28 <sup>▲</sup>
GSRd 干预组	15	37.47 ± 5.12 <sup>△</sup>	38.38 ± 3.35 <sup>△</sup>	1.88 ± 0.38 <sup>△</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$ ;与 TLE 组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

2.4 5-HT 表达水平 5-HT 免疫反应产物位于神经元胞浆中,阳性反应呈棕黄色者颗粒,阴性对照切片未见阳性表达。测量各时间点海马 CA1 区 5-HT 的阳性细胞数及平均光密度(average optical densi-

ty, AOD)值。与正常对照组比较, TLE 组大鼠海马 CA1 区 5-HT 表达显著减少 ( $P < 0.05$ )。与 TLE 组比较, GSRd 干预组大鼠海马 CA1 区 5-HT 表达明显增多 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。

表 3 各组大鼠海马 CA1 区 5-HT 表达阳性细胞数及 AOD 值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	5-HT 表达水平	
		阳性细胞数 (个/每 400 倍视野)	AOD 值
正常对照组	15	41.8 ± 6.5	0.354 ± 0.053
TLE 组	15	17.7 ± 5.9 $\Delta$	0.191 ± 0.061 $\Delta$
GSRd 干预组	15	29.6 ± 5.3 $\blacktriangle$	0.294 ± 0.046 $\blacktriangle$

注:与正常对照组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 TLE 组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

### 3 讨 论

氯化锂-匹罗卡品致痫大鼠模型是国际通用的、理想的颞叶癫痫模型<sup>[4,5]</sup>。颞叶癫痫引起大鼠的空间学习记忆能力损害的具体机制尚不清楚,可能是通过突触重塑、钙离子超载、谷氨酸毒性及脑内神经递质改变等多种途径形成。单胺类神经递质 5-HT 与癫痫发作和学习记忆有密切关系。已证实遗传性癫痫易感大鼠 (GEPRs) 存在海马 5-HT 的降低,应用 5-HT 拮抗剂 ritanserin 可以减少其湿狗样抖动发作<sup>[6]</sup>。某些癫痫患者发作与其脑内缺乏 5-HT 能神经传递有关<sup>[7]</sup>。升高体内 5-HT 水平的物质,比如 5-HT 和 5-HT 重摄取抑制剂,可以抑制四肢和全身发作<sup>[8]</sup>。有研究发现谷氨酸致痫大鼠海马 5-HT 水平明显降低<sup>[9]</sup>。5-HT 通过不同的受体亚型发挥着不同的生理效应。与癫痫密切相关的是 5-HT<sub>2C</sub> 受体。激动 5-HT<sub>2C</sub> 受体也可起到抗惊厥作用,因此,5-HT<sub>2C</sub> 的激活可以刺激该神经元而间接地起到抗癫痫作用,克隆的 5-HT<sub>2C</sub> 受体可作为抗癫痫药物新的作用靶点<sup>[10]</sup>。脑内 5-HT 下降的大鼠其学习记忆能力亦显著降低。Mazer 等给成年大鼠脑中灌注酪氨酸羟化酶抑制剂-对氯苯丙氨酸以耗竭 5-HT, 结果出现大鼠学习能力缺损<sup>[11]</sup>。

人参皂甙 Rd (ginsenoside Rd, GSRd) 是从中药人参 (Panax ginseng)、三七 (Panax notoginseng) 中提取的三萜皂苷类化合物。GSRd 在三七中的含量在 0.36%~1.47%<sup>[12]</sup> 之间,比人参中含量高<sup>[13]</sup>。研究表明 GSRd 能够减轻氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 的体外培养海马神经元的损伤,其机制与人参皂甙 Rd 抑制氧化应激损伤,维持线

粒体膜电势差水平和对抗谷氨酸兴奋性毒性对氧糖剥夺致神经元损伤有关<sup>[14]</sup>。最近有研究表明人参皂甙 Rd 是一种特异性受体操纵钙离子通道抑制剂,能够阻断受体调控性钙通道 (receptor-operated Ca<sup>2+</sup> channels) 和钙库调控性钙通道 (store-operated Ca<sup>2+</sup> channels)<sup>[15]</sup>。在颞叶癫痫脑损伤中兴奋性氨基酸毒性作用是重要因素<sup>[16]</sup>。谷氨酸是主要的兴奋性神经递质,其过量释放可导致神经元受伤或死亡。实验发现人参皂甙可抑制胞内钙超载和谷氨酸的释放,以及通过抑制一氧化氮合酶抑制神经元凋亡而起到对抗谷氨酸兴奋性神经毒作用<sup>[17]</sup>。王爱民等发现,人参皂甙能明显提高动物脑干、纹状体、海马等部位 5-HT 的含量,脑干 5-HT 含量的增多还可进一步影响额叶、纹状体的多巴胺能神经元的功能,引起尾状核等脑区胆碱能神经功能的改变,从而起到提高记忆能力的作用<sup>[18]</sup>。本实验结果提示, TLE 组大鼠 Morris 水迷宫学习记忆能力明显低于正常对照组,人参皂甙 Rd 具有减轻颞叶癫痫大鼠发作程度,改善学习记忆能力的作用。其药理作用机制可能与人参皂甙 Rd 通过抑制钙超载从而对抗谷氨酸兴奋性毒性作用,减轻神经元损害,提高中枢单胺类神经递质 5-HT 的水平,抑制引起爆发放电的动作电位密切相关。

### 参 考 文 献

- 1 宋雪祥, 赵彦平. 癫痫样放电对认知功能的影响. 临床荟萃, 2007, 22(1): 67-68.
- 2 Sudha S, Lakshmana M K, Pradhan N. Changes in learning and memory, acetylcholinesterase activity and monoamines in brain after chronic carbamazepine administration in rats. Epilepsia, 1995, 36(4): 416-422.
- 3 Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, et al. Comparison of the effects of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor activation on field potentials and epileptiform activity in rat hippocampus. Exp Brain Res, 2002, 147(4): 505-510.
- 4 Borges K, Gearing M, McDermott DL, et al. Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. Exp Neurol, 2003, 182(1): 21-34.
- 5 梁 益, 孙红斌, 喻 良, 等. 锂-匹罗卡品致癫痫大鼠海马胶质纤维酸性蛋白的表达及意义. 卒中与神经疾病, 2009, 16(5): 280-282.
- 6 Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, et al. Decrease in the kainate-induced wet dog shake behavior in genetically epilepsy-prone rats; possible involvement of an impaired synaptic transmission to the 5-HT (2A) receptor. J Pharmacol Sci, 2009, 110(3): 401-404.

(下转第 171 页)

CADASIL 患者出现颅内出血<sup>[7,8]</sup>, RagoSchke-Schumm 报道了 1 例出现小脑出血的 CADASIL 患者,但该患者有长期高血压病<sup>[9]</sup>。本例患者在右颞顶交界处有一直径约 1.2 cm 的大出血灶,且与以往报道不同,本例患者既无高血压病、糖尿病、高脂血症及心脏病病史,亦未服用抗血小板药及抗凝药物,使本例患者的脑出血更难解释。

位于 19 号染色体上 Notch3 基因突变是 CADASIL 的病因。Notch3 基因在成年人仅表达在血管平滑肌细胞,该基因突变通过改变蛋白质构像,干扰配体-受体间的相互作用,或者产生异常的同源性或异源性二聚体,导致血管平滑肌细胞的变性,这种与基因突变相关的血管平滑肌细胞退行性病变是本病的核心发病机制<sup>[10]</sup>。CADASIL 的血管病理改变特征为血管平滑肌的变性缺失、管壁增厚引起的管腔狭窄及嗜银物质 GOM 沉积于血管平滑肌细胞的基底层,除嗜银物质 GOM 沉积于血管平滑肌细胞的基底层外,与高血压病所致的血管变性是一致的,而高血压是导致脑出血的最常见病因<sup>[8]</sup>,本例患者虽无高血压病史且住院期间血压监测正常,但与高血压相似的血管损害可能是引发脑出血的基础。而患者表现的以焦虑为主的情感障碍导致的血压波动可能是脑出血的直接诱因。此外,颅内微出血数与大出血灶关系密切<sup>[11]</sup>,本例患者颅内微出血灶多达 26 个,多于平均的 9 个微出血灶<sup>[4]</sup>,可能也是本例患者容易出现颅内大出血灶的原因。

总之, CADASIL 也可以表现为脑出血,可能与抗凝剂和抗血小板剂的使用、颅内微出血的数量及情

绪障碍引起的血压波动有关,因此,对于 CADASIL 患者应谨慎使用抗凝药及抗血小板药物,合理控制血压,并可参考颅内微出血的数量评估出血风险。

## 参 考 文 献

- 1 H Chabriat A, Joutel M, Dichgans E, et al. CADASIL. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 643 - 653.
- 2 陈璇, 杨期东. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的研究进展. *中华神经科杂志*, 2009, 42(2): 133-135.
- 3 Malandrini A, Gandiano C, Gambetti S, et al. Diagnostic value of ultrastructural skin biopsy studies in CADASIL. *Neurology*, 2007, 68(17): 1430-1432.
- 4 van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages - 3rd-6th decades. *Radiology*, 2003, 229(3): 683-690.
- 5 Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL - A gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*, 2002, 33(1): 67-71.
- 6 Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, et al. Blood pressure and haemoglobin A<sub>1c</sub> are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain*, 2006, 129(9): 2375 - 2383.
- 7 Werbrueck BF, De Bleecker JL. Intracerebral haemorrhage in CADASIL. A case report. *Acta neurol Belg*, 2006, 106(4): 219-221.
- 8 Oh JH, Lee JS, Kang SY, et al. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL. *Clin neurol neurosurg*, 2008, 110(4): 384-386.
- 9 RagoSchke-Schumm A, Axer H, Witte OW, et al. Intracerebral haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(11): 1606-1607.
- 10 Hassan A, Markus HS. Genetics and ischemic stroke. *Brain*, 2000, 123(9): 1784-1812.
- 11 Choi JC, Kang SY, Kang JH, et al. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology*, 2006, 67(11): 2042-2044.

(2009-09-01 收稿)

(上接第 150 页)

- 7 Pranzatelli MR, Tate E, Huang Y, et al. Neuropharmacology of progressive myoclonus epilepsy: response to 5-hydroxy-L-tryptophan. *Epilepsia*, 1995, 36(8): 783-791.
- 8 Yan QS, Jobe PC, Cheong JH, et al. Role of serotonin in the anti-convulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Narxyn Schmiedeberts Arch Pharmacol*, 1994, 350(2): 149-152.
- 9 卢敏, 周厚伦, 袁远. 褪黑素对谷氨酸钠致痫大鼠海马 5-羟色胺水平的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2006, 15(2): 148-152.
- 10 Krishnakumar A, Abraham P M, Paul J, et al. Down-regulation of cerebellar 5-HT<sub>2C</sub> receptors in pilocarpine-induced epilepsy in rats: therapeutic role of Bacopa monnieri extract. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1-2): 124-128.
- 11 Mazer C, Muneyirci J, Taheny K, et al. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Res*, 1997, 760(1-2): 68-73.
- 12 严华, 栗晓黎, 林瑞超, 等. 高效液相色谱法测定三七中人参皂苷 Rd 的含量. *药物分析杂志*, 2002, 22(5): 383-386.
- 13 刘德育, 曾颀. 从三七药材中快速批量分离提取人参皂苷 Rd 的方法. *中药材*, 2006, 29(3): 247-249.
- 14 Ye R, Li N, Han J, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rd against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons. *Neurosci Res*, 2009, 64(3): 306-310.
- 15 Guan YY, Zhou JG, Zhang Z, et al. Ginsenoside-Rd from panax notoginseng blocks Ca<sup>2+</sup> influx through receptor-operated Ca<sup>2+</sup> channels in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 2006, 548(1-3): 129-136.
- 16 Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M A. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 1999, 22(9): 391-397.
- 17 咸文淑, 熊文, 程刚. 兴奋毒损伤海马神经细胞机制的研究. *中国实验诊断学*, 2003, 7(5): 417-418.
- 18 王爱民, 曹颖林, 王玉坤, 等. Effects of chinese ginseng root and stem-leaf saponins on learning, memory and biogenic monoamines of brain in rats. *中国中药杂志*, 1995, 20(8): 493-495.

(2009-11-30 收稿)