

$\alpha 7nAChR$ 基因 713T>C 突变对 AD 小鼠认知功能和 $A\beta$ 表达的影响*易旭,许志强,周华东,王延江,邓娟[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨 $\alpha 7nAChR$ 基因 713T>C 突变对阿尔茨海默病(AD)小鼠认知功能和脑内 β 淀粉样蛋白($A\beta$)表达的影响。**方法** 将 6 个月龄敲除 $\alpha 7nAChR$ 基因的 APPSwe 转基因小鼠(APPa7KO 小鼠)20 只按随机数字表法分为两组(突变型组和野生型组),每组 10 只,分别在小鼠侧脑室注射突变型和野生型 AVV- $\alpha 7nAChR$ cDNA,1 次/月,共 6 次。小鼠满 12 个月龄时采用 Morris 水迷宫检测小鼠认知的变化,ELISA 法检测小鼠 $A\beta 40$ 、 $A\beta 42$ 表达水平,免疫组织化学染色检测小鼠 $A\beta$ 斑沉积情况。**结果** 与野生型组小鼠相比,突变型组小鼠的逃避潜伏期和初次找到平台的时间延长,海马 $A\beta 40$ 、 $A\beta 42$ 表达水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** $\alpha 7nAChR$ 基因 713T>C 突变加重了 AD 小鼠的认知功能损害和海马神经元 $A\beta$ 表达水平。

[关键词] $\alpha 7nAChR$ 基因;阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白;小鼠

[中图分类号] R749

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1592-03

Effect of $\alpha 7nAChR$ gene 713T>C mutation on cognitive function and $A\beta$ expression in AD mice*Yi Xu, Xu Zhiqiang, Zhou Huadong, Wang Yanjiang, Deng Juan[△]

(Department of Neurology, Daping Hospital, Institute of Field Surgery Research, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of $\alpha 7nAChR$ gene 713T>C mutation on the cognitive function and $A\beta$ expression in Alzheimer's disease(AD) mice. **Methods** Twenty APPSwe transgenic APPa7KO mice(6 months old, $\alpha 7nAChR$ gene knock-out) were divided into the mutation type group and wild type group according to the random number table method, 10 cases in each group. The mutation type and wild type of AVV- $\alpha 7nAChR$ cDNA were respectively injected by lateral ventricle, once per month, for 6 times. The change of cognitive function in mice was examined by Morris water maze. The ELISA method was used to detect $A\beta 40$ and $A\beta 42$ expression levels. The $A\beta$ plaque deposit situation was detected by the immunochemical method. **Results** Compared with the mice in the wild type group, the escape latency and the time of first time to find the platform of the mice in the mutation type group were significantly extended, while Hippocampal $A\beta 40$ and $A\beta 42$ expression levels were significantly increased, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** $\alpha 7nAChR$ gene 713T>C mutation aggravates the cognitive function impairments in AD mice and hippocampal neuron $A\beta$ expression level.

[Key words] $\alpha 7nAChR$ gene; Alzheimer's disease; amyloid-beta; mice

尼古丁是香烟中的主要致病物质,其神经毒性作用由 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)介导^[1]。脑内 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta, $A\beta$)沉积和 tau 蛋白异常磷酸化是阿尔茨海默病(AD)的重要特征。研究发现, $\alpha 7nAChR$ 与 $A\beta$ 的神经毒性作用存在密切关系,在 AD 的发病机制中具有重要作用^[2]。例如, $\alpha 7nAChR$ 与 $A\beta$ 结合后,可抑制乙酰胆碱释放和钙内流,启动炎症机制或细胞凋亡的级联反应,从而影响认知功能^[3]; $\alpha 7nAChR$ 可通过增强 α -分泌酶、抑制 β -分泌酶调控 $A\beta$ 代谢^[4]。本课题组前期研究发现,汉族老年人群中吸烟人群发生 AD 的概率是不吸烟人群的 2.72 倍,吸烟患 AD 人群中 $\alpha 7nAChR$ 基因第 7 外显子 Leu238Pro(713T>C)突变频率明显高于吸烟未患 AD 人群^[2],提示 $\alpha 7nAChR$ 基因该位点突变可能参与了吸烟人群 AD 的发生过程。但 $\alpha 7nAChR$ 基因突变通过何种途径参与和促进了 AD 的发生并不清楚。因此,本研究进一步探讨 $\alpha 7nAChR$ 基因 713T>C 突变对 AD 认知功能和 $A\beta$ 产生及沉积的影响。

1 材料与方

1.1 材料 选择敲除 $\alpha 7nAChR$ 基因的 APPSwe 转基因小鼠(APPa7KO 小鼠)为实验动物,该小鼠由 $\alpha 7nAChR$ 基因敲除小

鼠和 APPSwe 小鼠杂交而得到的,均源于美国 Jackson 实验室。相关试剂:LPH160 pH 仪(联测,中国)、低温高速离心机 CR3i(Thermo,美国)、680 型酶标仪(Biorad,美国)、奥德赛荧光扫描系统(LiCAR,美国)、Milli-Q Academic 超纯水系统(Millipore,美国)、电子天平(OHAUS,美国)、 $A\beta 40$ ELISA 检测试剂盒(Covance,美国)、 $A\beta 42$ ELISA 检测试剂盒(Covance,美国)、IRDye 800CW 二抗(LiCAR,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 6 个月龄雌性 APPa7KO 小鼠 20 只按随机数字表法分为突变型组和野生型组,每组 10 只,分别在小鼠侧脑室注射突变型 $\alpha 7nAChR$ cDNA 和野生型 $\alpha 7nAChR$ cDNA。

1.2.2 侧脑室注射 $\alpha 7nAChR$ cDNA 采用吸入麻醉机下氟烷方式麻醉小鼠,并固定于立体注射仪上。头顶剃毛消毒后,切开头皮皮肤,暴露颅骨。侧脑室注射定位:在左侧凶门后 2.3 mm、中线外侧 1.8 mm 处钻孔。采用 Hamilton 微量注射器,从钻孔处垂直进针 2.0 mm,以 0.5 μ L/min 速度注射(突变型组小鼠注射突变型 AAV- $\alpha 7nAChR$ cDNA 共 2 μ g,野生型组小鼠注射野生型 AAV- $\alpha 7nAChR$ cDNA 共 2 μ g),注射完后留

表 1 两组小鼠实验不同时间点的逃避潜伏期比较($\bar{x}\pm s, s$)

组别	n	1 d	2 d	3 d	4 d	F	P
突变型组	10	28.711±6.923	22.182±3.232	17.919±3.144	14.508±2.234	29.75	<0.01
野生型组	10	24.334±4.421	17.009±3.113	13.411±2.212	10.549±1.322	53.39	<0.01
t		1.685	3.645	3.708	4.823		
P		0.019	0.002	0.002	0.001		

针 2 min,以 0.5 mm/30 s 速度退针^[5]。注射 1 次/月,共 6 次。

1.2.3 小鼠行为学检测 小鼠满 12 个月龄时利用 Morris 水迷宫进行行为学检测。水池分为 4 个象限,分别称为西南(SW)、西北(NW)、东南(SE)、东北(NE)象限。在 NE 象限正中放置直径 6 cm 的平台,平台顶低于水面 0.5 cm。实验室内保持光线良好,水温维持在(25.0±0.5)℃,摄像机安置于水池上方 2.5 m 处,并与安装有示踪软件的计算机相连。定位航行实验:实验前 1 d 下午将小鼠放入水中自由游泳 2 min,使其熟悉实验环境。实验历时 4 d,分为上午、下午 2 个时间段,每个时间段训练 4 次。每次训练随机选择 1 个人入水点将小鼠面向池壁放入水池,记录小鼠找到平台的时间,即逃避潜伏期。90 s 内找不到平台即将其引上平台,逃避潜伏期记为 90 s。每个时间段内 4 次逃避潜伏期的算术平均值作为这一时间段的学习成绩。

1.2.4 脑内 Aβ 表达定量检测

1.2.4.1 ELISA 法定量检测 Aβ 水平 脑组织 Aβ 的提取采用三步法。行为学检测完毕后次日处死小鼠并取材,取冰冻脑组织,放入含蛋白酶抑制剂的 Tris 缓冲盐(TBS)溶液(20 mmol/L Tris 和 137 mmol/L NaCl,pH 7.6),冰上超声破碎 30 s,4℃下 100 000×g 离心 1 h,搜集上清液(内含可溶性 Aβ)。然后在沉淀中加入含 2% SDS TBS,冰上超声破碎 30 s,4℃下 100 000×g 离心 1 h,搜集上清液(内含 SDS 可溶性 Aβ)。最后在沉淀中加入 70%甲酸水溶液,冰上超声破碎 30 s,4℃下 100 000×g 离心 1 h,搜集上清液(内含可溶性 Aβ)。采用全功能酶标仪 620 nm 波长处读取 OD 值,绘制标准曲线,计算 Aβ40 和 Aβ42 的浓度。

1.2.4.2 免疫组织化学染色量化分析 Aβ 斑 通过免疫组织化学染色(6E10,Chemi-Con)检测脑组织切片中皮层和海马内的总体 Aβ 斑,通过苏丹红染色法检测皮层和海马中的 Aβ 致密斑。应用图像分析软件 Image J 分析皮层和海马内 Aβ 斑的密度(单位面积斑块数量、斑块平均大小和总面积百分比(Aβ 斑的总面积占所观察的总面积的百分比例))。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较行单因素方差分析和 t 检验,逃避潜伏期比较采用的是重复测量的方差分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学实验结果 在定位航行实验中,两组小鼠找到平

台的时间即逃避潜伏期均随着训练天数增加而缩短,其中突变型组小鼠在每个时间段平均逃避潜伏期均明显高于野生型组小鼠,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。在空间探索实验中,两组小鼠多围绕池壁游泳或跨直径游泳。突变型组小鼠初次找到平台的时间多于野生型组小鼠,跨越平台的次数少于野生型组小鼠,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 两组小鼠空间探索实验结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	初次找到平台(s)	跨越平台(次)
突变型组	10	19.112±4.231	2.134±0.932
野生型组	10	15.122±4.083	4.131±1.212
t		-2.146	4.130
P		0.046 0	0.000 6

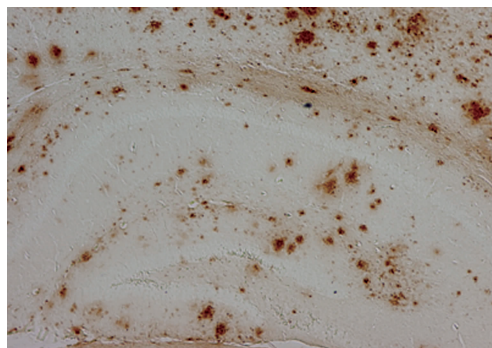


图 1 突变型 α7nAChR 小鼠海马神经元 Aβ 斑沉积

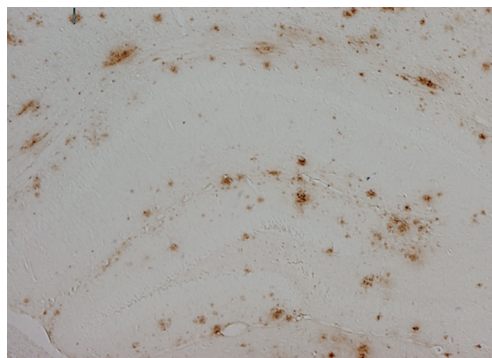


图 2 野生型 α7nAChR 小鼠海马神经元 Aβ 斑沉积

表 3 两组小鼠海马 Aβ40、Aβ42 水平比较($\bar{x}\pm s, ng/mg$)

组别	n	Aβ40			Aβ42		
		TBS 中	SDS 中	FA 中	TBS 中	SDS 中	甲酸中
突变型组	10	21.259±3.934	17.567±3.251	13.232±2.451	15.708±0.972	11.431±0.552	9.531±0.541
野生型组	10	18.131±2.541	13.183±2.572	10.192±1.863	12.214±0.908	9.511±0.317	7.191±0.383
t		-2.112	-3.344	-3.123	-0.908	-9.538	-11.164
P		0.049	0.004	0.006	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 小鼠脑内 A β 水平比较结果 在相对应单位质量的小鼠海马组织中,突变型组小鼠的 A β ₄₀、A β ₄₂ 水平与野生型组小鼠比较明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 小鼠海马神经元 A β 斑沉积比较结果 突变型组小鼠海马神经元 A β 斑沉积与野生型组比较明显增多,见图 1、2。

3 讨论

nAChR 为配体门控的离子通道受体,目前发现有 12 种,包括 $\alpha 2 \sim \alpha 10$ 、 $\beta 2 \sim \beta 4$ 。 $\alpha 7$ nAChR 是脑内主要尼古丁受体,主要分布在海马和皮层,与老年斑的常见沉积部位一致^[6]。AD 患者脑中高亲和力的尼古丁受体数目明显降低,与大脑颞叶皮质老年斑的增多程度呈负相关^[7]。另有研究也证实,用特异性尼古丁受体亚型激动剂证明 $\alpha 7$ nAChR 亚型激动可起到神经保护作用^[8]。在培养的海马和皮层神经元, $\alpha 7$ nAChR 对谷氨酸诱导的神经元死亡具有保护作用。以上均提示 $\alpha 7$ nAChR 在神经保护中具有十分重要的作用。研究显示 $\alpha 7$ nAChR 水平与认知功能关系密切,AD 病情程度越重, $\alpha 7$ nAChR 水平降低越明显^[9]。

在 AD 转基因鼠中, $\alpha 7$ nAChR 选择性升高,提示 $\alpha 7$ nAChR 对 A β 的毒性作用具有保护作用,也提示 $\alpha 7$ nAChR 对神经保护的途径之一是通过 A β 的作用完成^[10]。那么, $\alpha 7$ nAChR 的基因突变有可能导致认知功能受损和 A β 的表达增加。目前对于 $\alpha 7$ nAChR 基因突变的研究多局限于癫痫、精神分裂症等^[11], $\alpha 7$ nAChR 基因突变与 AD 的研究报道较少。既往研究指出 $\alpha 7$ nAChR M1-M2 区是决定受体功能的关键位点^[12],而 $\alpha 7$ nAChR 基因 713T>C 突变恰好位于该区域,此突变可能对受体的表达和功能产生重要的影响^[13]。事实上,已有研究提示 $\alpha 7$ nAChR 的基因变异可能诱发老年性痴呆患者的妄想症状^[14]。但 $\alpha 7$ nAChR 的基因变异对海马 A β 水平的影响少见报道。

为阐明 $\alpha 7$ nAChR 基因 713T>C 突变与海马神经元 A β 水平变化,以及和认知功能的相关性。本研究利用 $\alpha 7$ nAChR 基因 713T>C 突变小鼠进行海马 A β 水平检测,同时检测 AD 小鼠的认知功能。结果显示 $\alpha 7$ nAChR 基因 713T>C 突变小鼠的海马神经元 A β 水平增加,其 AD 小鼠认知功能下降。提示 $\alpha 7$ nAChR 基因突变和小鼠海马神经元 A β 水平增高以及小鼠认知功能下降有相关性。

有研究表明在海马和大脑皮层神经元中,加入 $\alpha 7$ nAChR 兴奋剂(尼古丁)可以降低 A β 聚集和 A β 神经毒性^[8]。有报道显示 $\alpha 7$ nAChR 介导了尼古丁通过了炎症过程中 MAPK-NF- κ B 通路减少 A β 的沉积^[12]。这些均提示 $\alpha 7$ nAChR 减少脑内 A β 的代谢和沉积,降低了 A β 的毒性,与本研究结果相印证。作者推测 AD 小鼠的 $\alpha 7$ nAChR 基因突变后,其上述机制受损出现生理功能障碍,导致了海马神经元 A β 水平增高。众所周知,海马神经元 A β 水平增高和认知功能下降成正相关,故 AD 小鼠 $\alpha 7$ nAChR 基因突变是可能通过增加了海马神经元 A β 水平,进一步诱导了认知功能障碍。此外,也有研究报道 $\alpha 7$ nAChR 具有介导尼古丁改善认知功能的作用^[15],且 $\alpha 7$ nAChR 也可介导尼古丁阻止寡聚体 A β 对神经元突触的损伤改善其学习记忆能力^[16]。因此, $\alpha 7$ nAChR 基因变异可能会使此保护机制受损而损害小鼠的认知功能。

总之,在 AD 转基因小鼠中, $\alpha 7$ nAChR 基因 713T>C 突变导致了海马神经元 A β 水平的增高并损害了其认知功能。

参考文献

[1] Srivareerat M, Tran TT, Salim S, et al. Chronic nicotine

restores normal A β levels and prevents short-term memory and E-LTP impairment in A β rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 834-844.

- [2] Dziejczapolski G, Glogowski CM, Masliah E, et al. Deletion of the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor gene improves cognitive deficits and synaptic pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(27): 8805-8815.
- [3] Hernandez CM, Kaye R, Zheng H, et al. Loss of alpha7 nicotinic receptors enhances beta-amyloid oligomer accumulation, exacerbating early-stage cognitive decline and septohippocampal pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2442-2453.
- [4] Juan D, Zhou HD, Li J, et al. A 2-years follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(4): 277-282.
- [5] 邓娟,王延江,刘娟,等. $\alpha 7$ nAChR 713T>C 突变对阿尔茨海默病小鼠认知功能和 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(23): 6716-6718.
- [6] Abbott JJ, Howlett DR, Francis PT, et al. Abeta(1-42) modulation of Akt phosphorylation via alpha7 nAChR and NMDA receptors[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(7): 992-1001.
- [7] Zanardi A, Ferrari R, Leo G, et al. Loss of high-affinity nicotinic receptors increases the vulnerability to excitotoxic lesion and decreases the positive effects of an enriched environment [J]. *Feder Am Soc Exper Biol*, 2007, 21(14): 4028-4037.
- [8] Picciotto MR, Zoli M. Neuroprotection via nAChRs; the role of nAChRs in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *Frontier in Biosci*, 2008, 13(2): 492-504.
- [9] Tang Z, Shan KR, Guan ZZ, et al. the role of Nerves nicotine acetylcholine receptors in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2009, 29(12): 1589-1591.
- [10] Tang Z, Qi XL, Guan ZZ, et al. Inhibiting gene expression of $\alpha 3$ nicotinic acetylcholine receptor induced by RNA interference on SH-SY5Y cells; the function of the receptor connected to APP metabolism and antioxidation in Alzheimer's disease[J]. *NeurochemInt*, 2008, 53(5): 112-117.
- [11] Robinson R, Gardiner M. Genetics of childhood epilepsy [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(2): 121-125.
- [12] Taly A, Corringer PJ, Guedin D, et al. Nicotinic receptors; allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(9): 733-750.
- [13] Fernandes C, Hoyle E, Dempster E, et al. Performance deficit of alpha7 nicotinic receptor knockout mice in a delayed matching-to-place task suggests a mild impairment of working/episodic-like memory [J]. *Genes Brain Behav*, 2006, 5(6): 433-440.
- [14] Carson R, Craig D, Hart Det al. Genetic Variation in the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor is (下转第 1598 页)

性氧簇(ROS)产生过多,清除减少,损害生物大分子,如脂质、蛋白质、核酸,影响正常的生命活动,ROS 主要包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、氢过氧自由基(HO_2^-)、羟自由基($-OH$)等^[12]。SOD 主要参与 O_2^- 转换成 H_2O_2 的反应、GSH 参与 H_2O_2 转化成 H_2O 的反应,当细胞的 SOD 活性下降及 GSH 产生减少,脂质的过氧化的产物丙二醛产生过多,可促进细胞凋亡^[13-14]。本实验研究显示:模型组中 SOD 和 GSH 水平明显减少,MDA 水平增加,各治疗组 SOD、GSH 的水平较模型组增加,MDA 水平较模型组减少。增加肾脏细胞 SOD 和 GSH 的活性、减少 MDA 的表达,可能是防治肾纤维化的有效途径之一。

根据中国药典 2015 年版丹参有活血祛瘀,凉血消痈,通经止痛,清心除烦等作用。用于胸痹心痛,脘腹胁痛,热痹疼痛,癥瘕积聚,心烦不眠,月经不调,痛经经闭,疮疡肿痛等。丹参的水溶性成分,主要包括丹酚酸 A、B、C,其中丹酚酸 A 由两分子咖啡酸和一分子丹参素缩合而成,丹酚酸 C 两分子丹参素缩合而成^[15-16]。范华英等^[17]在阿霉素肾病模型中发现丹酚酸 A 治疗后,大鼠蛋白尿减少,高脂血症和低蛋白血症减轻,氧化应激程度降低,丹酚酸 A 有抗氧化作用。丹酚酸 C 在抗氧化方面研究较少。本研究发现经丹酚酸 A、C 分子药对配伍治疗后,HSA 干预的肾小管上皮细胞在 24、48、72 h 3 个时间点 CCL2、CCL7、CXCL10 的水平较模型组减少;24、48、72 h 3 个时间点 SOD、GSH 水平较模型组增多,MDA 较模型组减少,各治疗比较丹酚酸 A+C 组的效果优于单一组分,由此可见丹酚酸 A+C 的协同抗炎抗氧化作用在一定程度上优于单一组分,丹酚酸在抗氧化方面的作用机制及为什么配伍组优于单一组分,需要进一步的研究。

参考文献

- Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究概况与进展(续一)[J]. *医药导报*, 2004, 23(6): 355-360.
- Li J, Gu T, Fu X, et al. Effect of salvianolic acid A and C compatibility on inflammatory cytokines in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *J Tradit Chi Med*, 2015, 35(5): 564-570.
- Cho MH. Renal fibrosis[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(7): 735-740.
- 彭晖, 余学清, 娄探奇, 等. 人血清清蛋白对近端肾小管上皮细胞骨调素和 CD44 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(5): 911-914.
- 陈建, 曾莉, 何立群. 从巨噬细胞角度研究肾纤维化发病机制进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(7): 639-641.
- 林乐涛, 王应. 趋化因子在炎性肾损伤中的作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 25(11): 886-890.
- Kashyap S, Warner GM, Hartono SP, et al. Blockade of CCR2 reduces macrophage influx and development of chronic renal damage in murine renovascular hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(5): F372-F384.
- 钟丹, 邹亦平, 延卫东, 等. 丹参对单侧输尿管结扎模型大鼠肾脏 TGF- β 1 及 MCP-1 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(12): 2097-2098.
- Ong VH, Carulli MT, Xu S, et al. Cross-talk between MCP-3 and TGF β promotes fibroblast collagen biosynthesis[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(2): 151-161.
- 胡庆翔, 戚文潇, 章雪飞, 等. 趋化因子 CCL7 的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(7): 1035-1038.
- Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, et al. Mitochondria-Targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(6): 2950503.
- Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, et al. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(12): 1-14.
- 廖永晖, 汤雨, 千年松, 等. 氧化应激与细胞凋亡[J]. *新乡医学院学报*, 2011, 28(1): 110-113.
- 许卉, 李艳丽, 田红翠, 等. 丹酚酸 A 甲基结合代谢物的制备与结构鉴定[J]. *分析化学*, 2014, 43(1): 65-70.
- 燕玉婷, 赖长江生, 李萍, 等. 丹酚酸 C 在大鼠体内的代谢产物[J]. *中国药科大学学报*, 2013, 44(5): 442-446.
- 范华英, 杨明艳, 张作凯, 等. 丹酚酸 A 的多效性在阿霉素肾病中的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(11): 97.

(收稿日期: 2016-12-22 修回日期: 2017-02-26)

(上接第 1594 页)

associated with delusional symptoms in alzheimer's disease [J]. *Neuromol Med*, 2008, 10(4): 377-384.

- Liu Q, Zhang J, Zhu H, et al. Dissecting the signaling pathway of nicotine-mediated neuroprotection in a mouse Alzheimer disease model[J]. *FASEB J*, 2007, 21(1): 61-73.

- Inestrosa NC, Godoy JA, Vargas JY, et al. Nicotine prevents synaptic impairment induced by amyloid- β oligomers through α 7-nicotinic acetylcholine receptor activation[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(3): 549-569.

(收稿日期: 2016-12-18 修回日期: 2017-02-21)