

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.001

· 基础研究 ·

丹参酮对于阿尔茨海默症大鼠颞叶 iNOS, MMP-2 表达的
影响及机理研究*蒋 平¹ 孙秀佳¹ 向正华² 苏小平² 李春波¹

(1 上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室 上海 200030; 2 第二军医大学基础医学部 上海 200433)

摘要 目的:应用中药丹参酮(tanshinone II A, Tan II A)治疗 AD 大鼠,观察 Tan II A 干预前后,AD 大鼠学习记忆、颞叶中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、基质金属蛋白酶(MMP-2)表达的变化。**方法:**采用 β -淀粉样蛋白(A β)定向注射法建立 AD 大鼠模型,并使用 Tan II A 干预,通过避暗测试、real-time PCR 和 Western Blot 分别观察大鼠学习记忆能力、大鼠颞叶 MMP-2、iNOS 两者的 mRNA 及蛋白表达的变化。应用 SPSS13.0 进行统计学分析。**结果:**与假手术组相比,AD 组的平均潜伏期缩短($P < 0.01$),平均错误次数增加($P < 0.01$),差异均有统计学意义。颞叶内 iNOS、MMP-2 mRNA 表达均显著增高($P < 0.01$, $P < 0.01$);两蛋白的表达均显著增高($P < 0.01$, $P < 0.01$)。与 AD 组相比,Tan II A 组的平均潜伏期延长($P < 0.01$),平均错误次数减少($P < 0.01$),差异均有统计学意义。颞叶内 iNOS、MMP-2 mRNA 表达均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.05$),两蛋白的表达均显著下降($P < 0.01$, $P < 0.01$)。**结论:**Tan II A 干预可显著降低 AD 大鼠颞叶中 iNOS、MMP-2 mRNA 及蛋白的表达,显著改善 AD 大鼠的学习记忆能力。其作用机制可能是通过降低 A β 诱导的 iNOS 及 MMP-2 的表达,抑制氧化应激损伤来完成。

关键词:阿尔茨海默症;诱导型一氧化氮合成酶;基质金属蛋白酶;丹参酮 II A

中图分类号:Q95-3;R749.053 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3401-04

The Effect of Tanshinone on the Expression of iNOS, MMP-2 in Temporal of
Alzheimer's Disease Model Rats and Study on Mechanism*JIANG Ping¹, SUN Xiu-jia¹, XIANG Zheng-hua², SU Xiao-ping², LI Chun-bo¹

(1 Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200030, China;

2 College of Basic Medical Sciences, The Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence of tanshinone II A (Tan II A) on the learning and memory ability, the expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS), matrix metalloproteinase II (MMP-2) in temporal of Alzheimer's disease (AD) model rats. **Methods:** AD model rats were established by direct β -amyloid protein (A β) injection method. For Tan II A intervention test, the learning and memory ability of AD rats were observed by passive avoidance task test, the expression of iNOS, MMP-2 at mRNA and protein levels in temporal region were compared by real-time PCR and Western Blot respectively. Using SPSS 13.0 to statistic analyse the data. **Results:** Compared with sham-operation group, the average latency time of passive avoidance task test in AD group was decreased ($P < 0.01$), and the average wrong times of passive avoidance task test in AD group was significantly increased ($P < 0.01$). Both mRNA and protein expressions of iNOS, MMP-2 in temporal were significantly increased (mRNA: $P < 0.01$, $P < 0.01$; protein: $P < 0.01$, $P < 0.01$). Compared with AD group, the average latency time in Tan II A group was significantly increased ($P < 0.01$), and the average wrong times in Tan II A group was significantly decreased ($P < 0.01$). Both mRNA and protein expressions of iNOS, MMP-2 of temporal in Tan II A group were significantly decreased respectively (mRNA: $P < 0.05$, $P < 0.05$; protein: $P < 0.01$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Tan II A can effectively enhance the ability of learning and memory of AD rats, significantly decrease mRNA and protein expressions of iNOS, MMP-2 in temporal of AD rats. This mechanism is probably inhibiting iNOS and MMP-2 expressions induced by A β in AD rats through suppressing oxidative injury.

Key words: Alzheimer's disease; Nitric oxide synthase (iNOS); Matrix metalloproteinase II (MMP-2); Tanshinone II A

Chinese Library Classification: Q95-3; R749.053 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3401-04

前言

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知障碍和记忆能力损害为主 CNS 退行性疾病, 脑内的主要病理改变为生成老年斑 (Senile Plaques, SP)、神经原纤维缠

结 (Neurofibrillary Tangles, NFT) 及大量的神经元丢失。AD 病理改变主要发生在颞叶、额叶等大脑皮层各叶以及海马、前脑基底。AD 患者颞叶萎缩程度比正常同龄人明显严重, 这与临床上 AD 患者智能全面减退, 早期以近记忆障碍为主要表现相一致。因此对于颞叶的研究有助于阐明 AD 发生机制^[1,2]。

* 基金项目: 上海市卫生局科研项目 (20114297); 上海交通大学医学院自然科学研究基金 (11XJ21068)

作者简介: 蒋平 (1978-), 女, 博士, 助理研究员, 主要研究方向: AD 的病理机制研究, 电话: 021-64387250-73200, E-mail: jiangping413@126.com

(收稿日期: 2014-01-25 接受日期: 2014-02-22)

诱导型一氧化氮合成酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)介导产生高浓度的 NO, 具有神经毒作用, 能够杀伤脑内神经元。AD 患者脑内 iNOS 阳性神经元明显增多, 同时伴随局部大量神经元受损, 提示 iNOS 可能与 AD 有关^[9]。

基质金属蛋白酶 2 (Matrix Metalloproteinases 2, MMP-2) 参与了 AD 的发生、发展过程, 可通过调节金属离子浓度来调节 AD 患者体内 β 淀粉样蛋白(amyloid beta protein, A β)的代谢平衡, 其蛋白活力的变化被视为 AD 潜在标志物之一。与 AD 密切相关的两种蛋白 iNOS 及 MMP-2 的在颞叶中的表达及作用机制目前尚鲜有报道^[4]。

丹参酮(tanshinone II A, Tan II A)是从中药丹参(Salvia miltiorrhiza bunge) 中提取分离得到的一种脂溶性二萜酮类化合物, 目前发现丹参酮能明显保护 AD 样大鼠脑内胆碱能系统, 改善 AD 样病变, 但其作用机制尚需进一步研究。此外, 从传统中药中筛选潜在 AD 防治药物也是非常有意义的尝试^[5,6]。

本研究采用 A β 蛋白注射法建立 AD 大鼠模型, 施加 Tan II A 干预, 观察 Tan II A 干预前后对 AD 大鼠学习记忆能力及颞叶内 iNOS, MMP-2 mRNA 与蛋白表达的变化。目的是阐明 Tan II A 干预下 AD 大鼠颞叶 iNOS, MMP-2 的表达变化。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 60 只, 鼠龄 8~12 周, 体重 200~250 g, 雄性, 购买自上海西普尔-必凯(SIPPR/BK)试验动物有限公司。标准环境下饲养, 试验温度 20~24 °C, 湿度 65%~80%。

1.2 主要试剂及仪器

基质金属蛋白酶 (MMP-2)、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)多克隆抗体购自美国 Cayman 公司, 试验时使用 1:200 稀释液。一步法 RNA 抽提试剂盒 (TRIzol 试剂盒) 购自美国 Promega 公司, PrimeScript 反转录试剂盒及 SYBR Premix Ex Taq™ 酶购自 TaKaRa 公司。Tan II A 标准品购自中国药品生物制品鉴定所。A β 及其它生化试剂均购买自美国 Sigma-aldrich 公司。避暗实验设备由上海鑫闵生物科技有限公司生产。SDS-PAGE 电泳仪及电转设备由美国 Bio-Rad 公司生产。

1.3 方法

1.3.1 AD 动物模型的建立 参照文献^[7]的方法制备记忆功能障碍动物模型: 取 SD 大鼠, 腹腔注射 100 g/L 的水合氯醛(0.35 g/kg)麻醉, 固定于脑立体定位仪上, 头顶部去毛, 消毒皮肤, 头顶部正中切口, 暴露前囟, 按大鼠脑立位图谱, 于前囟后 3.0 mm, 中线右侧 2.0 mm 处, 微量注射器自脑表面垂直进针 2.8 mm, 向侧脑室缓慢注入 10 μ L A β 。留针 5 min 以确保注射溶液充分扩散, 后缓慢撤针。所有试验步骤均为无菌操作, 皮肤切开处用青霉素抗菌, 缝合伤口。假手术组注射等量生理盐水。

1.3.2 试验动物分组 试验大鼠随机分为 4 个试验组即: ①正常对照组; ②假手术组; ③ AD 组; ④ Tan II A 组。每组 15 只。AD 模型制备 24 h 后: ④组以 Tan II A(溶于玉米油)每天以 50 mg/kg 剂量灌胃, 连续 15 d。①②③组大鼠以等量玉米油灌胃, 连续 15 d。①-④组于模型制备后第 11 d-15 d 开始避暗测试及行为学观察, 每天一次。第 15 d 训练结束后, 全部动物以颈椎脱臼法处死, 取大鼠颞叶, 用冰生理盐水清洗后置于液氮中。

一半作为 Western Blot 检测, 一半做为 Real-time PCR 检测。对颞叶内 iNOS、MMP-2 目的基因及蛋白等指标进行检测。

1.3.3 避暗实验 避暗测试是被动回避实验的一种, 目的是要让受试动物记住某一行为所带来的不良的后果, 这样动物在下次要进行同一行为时就会犹豫。为了观察大鼠非空间学习记忆能力的影响, 采用避暗反应实验, 利用大鼠具有避明趋暗的习性, 当大鼠进入暗箱, 便给予 0.5 mA 的电击, 测定潜伏期。于 AD 造模结束后第 11 天, 每组大鼠开始进行避暗实验, 测定大鼠潜伏期和进入暗箱的错误次数, 从而分析大鼠的非空间学习记忆能力。每天 1 次, 连续记录 5 天, 取平均值。

1.3.4 大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 基因表达的 Real-time PCR 检测 取冻存颞叶组织约 50 mg, 匀浆后用 TRIzol 法提取总 RNA。用 PrimeScript 反转录试剂盒反转录合成 cDNA。采用 SYBR Green 荧光染料法行实时定量 PCR 反应。反应体系 25 μ L, 包括 Taq 酶 12.5 μ L。反应条件: 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 循环 40 次。采用相对定量法定量靶基因, 以 β -actin 为参照, 计算待测基因 mRNA 相对表达量, 实验重复 3 次。iNOS, MMP-2 及内参 β -actin 基因的引物如表 1 所示。

表 1 三基因的 PCR 引物

Table 1 The primers of three targeted genes

Genes	Primers	
iNOS	Sense:	CTC ACT GTG GCT GTG GTC ACC TA
	Anti-sense:	GGG TCT TCG GGC TTC AGG TTA
MMP-2	Sense:	GAT CCG TGG TGA GAT CTT CTT C
	Anti-sense:	AGA ACA CAG CCT TCT CTT CCT G
β -actin	Sense:	TGA CAG GTG CAG AAG GAG A
	Anti-sense:	TAG AGC CAC CAA TCC ACA CA

1.3.5 大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白表达的 Western blot 检测 参照分子克隆实验指南 (第二版) 进行蛋白的 Western blot 检测。一抗为兔抗大鼠 iNOS, MMP-2 (1:200 稀释), 37 °C 孵育 1 h, 二抗为 HRP-IgG, 室温孵育 1 h。ECT 显色。记录其扫描光度值 (OD), 分析 iNOS, MMP-2 目的基因的蛋白表达水平。以 β -actin 为内参, 以光度值计算大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白表达的相对值大小。

1.4 统计学分析

数据统计分析利用 SPSS13.0 进行 t 检验、ONEWAY 方差分析等。对所有正态分布数据表示为 Mean $\pm$ SD。正态分布数据两组之间比较使用 t 检验, 三组及以上比较使用 ONEWAY 方差分析等统计方法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠行为学检测及对学习记忆的影响

避暗实验可以反映大鼠的被动回避学习记忆能力。实验中分别记录各组大鼠进入暗箱之前的平均潜伏期和进入暗箱的平均错误次数。各组大鼠避暗实验测试结果见表 2。

与正常对照组比较: AD 组的平均潜伏期缩短 (P<0.01), 平均错误次数增加 (P<0.01), 差异均有统计学意义。

与假手术组比较: AD 组的平均潜伏期缩短 (P<0.01), 平均错误次数增加 (P<0.01), 差异均有统计学意义。表明经 A β 定向注射法建立的 AD 大鼠模型, 从学习记忆能力方面评估, 构建基本成功。

表 2 各组大鼠避暗实验测试结果($\bar{x} \pm s, n=15$)Table 2 Results of the passive avoidance task test ($\bar{x} \pm s$)

组别	平均潜伏期(秒)	平均错误次数(次)
Normal Control	274.00 $\pm$ 73.54	0.25 $\pm$ 0.12
Sham-Operation	269.50 $\pm$ 97.58	0.28 $\pm$ 0.14
AD model	225.00 $\pm$ 108.12 ^{**$\Delta\Delta$}	0.75 $\pm$ 0.39 ^{**$\Delta\Delta$}
Tan II A	245.50 $\pm$ 97.58 [#]	0.54 $\pm$ 0.24 [#]

* 注:与正常对照组相比: * P < 0.05; ** P < 0.01

与假手术组相比: Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01与 AD 组相比: $\#$ P < 0.05; $\#\#$ P < 0.01

Note: *P < 0.05; ** P < 0.01 compared with normal control group

 Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01 compared with sham-operation group $\#$ P < 0.05; $\#\#$ P < 0.01 compared with AD group

与 AD 组相比: Tan II A 组的平均潜伏期延长(P < 0.01), 平均错误次数减少(P < 0.01), 差异均有统计学意义。与 AD 模型组比较, Tan II A 干预的 AD 大鼠模型, 学习记忆能力明显提高。表明 Tan II A 有改善 AD 大鼠学习记忆的作用。

2.2 Tan II A 对 AD 大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 基因表达的影响

四组大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 基因表达的 Real-time PCR 结果见图 1A~1B。同假手术组相比, AD 组和 Tan II A 干预组的 iNOS, MMP-2 两者 mRNA 的表达均高于假手术组, 差异均有统计学意义(P < 0.01, P < 0.01)。同 AD 组相比, Tan II A 干预组的 iNOS, MMP-2 两者 mRNA 的表达均低于 AD 组, 差异有统计学意义(P < 0.05, P < 0.05)。

2.3 Tan II A 对 AD 大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白表达的影响

四组大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白表达的 Western blot 检测结果如图 2 及表 3。

同正常对照组相比, 假手术组和 AD 组的 iNOS, MMP-2 蛋白表达有升高, 差异有统计学意义(假手术组: P < 0.05, P < 0.05; AD 组: P < 0.01, P < 0.01)。

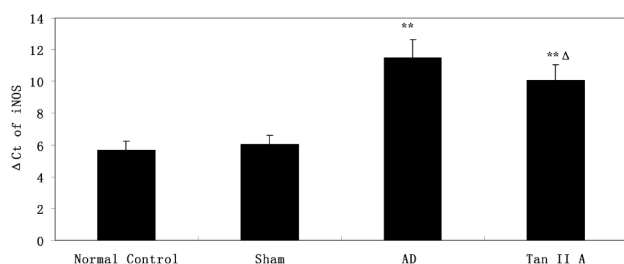


图 1A 各组 iNOS mRNA 表达

Fig.1A Expression of iNOS mRNA in each group

* 注:与假手术组相比: * P < 0.05; ** P < 0.01

与 AD 组相比: Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01

Note: *P < 0.05; ** P < 0.01 compared with sham-operation group

 Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01 compared with AD group

同假手术组相比, AD 组的 iNOS, MMP-2 蛋白表达均有升高, 差异均有统计学意义(P < 0.01, P < 0.01); Tan II A 组的 iNOS 蛋白表达均有下降, 差异有统计学意义(P < 0.01), MMP-2 蛋白表达上升, 差异有统计学意义(P < 0.01)。同假手术组相比, A β 定向注射法制备的 AD 模型颞叶内 iNOS, MMP-2 表达上调, 且有统计学差异。表明经 A β 定向注射法建立的 AD 大鼠模型

在 iNOS, MMP-2 蛋白表达方面有显著变化, 可视为 AD 模型基本成功。

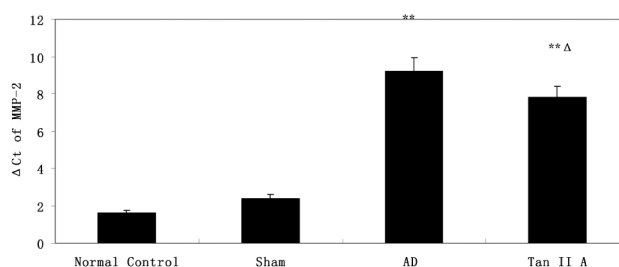


图 1 B 各组 MMP-2 mRNA 表达

Fig. 1 B Expression of MMP-2 mRNA in each group

* 注:与假手术组相比: * P < 0.05; ** P < 0.01

与 AD 组相比: Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01

Note: * P < 0.05; ** P < 0.01 compared with sham-operation group

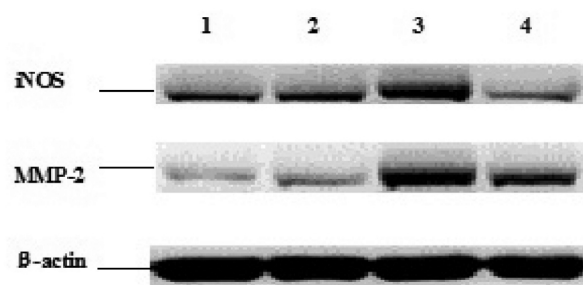
 Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01 compared with AD group

图 2 iNOS, MMP-2 的蛋白印迹检测

Fig. 2 Expression of iNOS, MMP-2 proteins identified by Western blotting analysis 1: Normal control; 2: Sham-operation; 3: AD; 4: Tan II A

同 AD 组相比, Tan II A 组的 iNOS, MMP-2 蛋白表达均下降, 差异均有统计学意义(P < 0.01, P < 0.01)。同 AD 组相比, Tan II A 干预可显著降低 AD 大鼠颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白的表达。表明 Tan II A 可能通过降低颞叶内 iNOS, MMP-2 蛋白表达, 在一定程度缓解 AD 的症状。

表 3 iNOS, MMP-2 蛋白的表达

Table 3 Protein expression of iNOS, MMP-2 in four groups

Group	Protein expression	
	iNOS	MMP-2
Normal Control	0.21 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.07
Sham-Operation	0.28 $\pm$ 0.10*	0.18 $\pm$ 0.06*
AD	0.46 $\pm$ 0.13 ^{**$\Delta\Delta$}	0.51 $\pm$ 0.24 ^{**$\Delta\Delta$}
Tan II A	0.19 $\pm$ 0.07 ^{**$\Delta\Delta$#}	0.29 $\pm$ 0.11 ^{**$\Delta\Delta$#}

* 注:与正常对照组相比: * P < 0.05; ** P < 0.01

与假手术组相比: Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01与 AD 组相比: $\#$ P < 0.05; $\#\#$ P < 0.01

Note: *P < 0.05; ** P < 0.01 compared with normal control group

 Δ P < 0.05; $\Delta\Delta$ P < 0.01 compared with sham-operation group $\#$ P < 0.05; $\#\#$ P < 0.01 compared with AD group

3 讨论

AD 患者智能全面减退,早期以近记忆障碍为主,其颞叶萎缩程度比正常同龄人明显严重,双颞叶局部脑血流量下降,脑萎缩明显。因此对颞叶的研究有助于阐明 AD 的发生机制。

本研究中 AD 大鼠颞叶中 iNOS, MMP-2 mRNA 和蛋白较假手术组显著增高,同时伴随 AD 组大鼠的学习记忆能力下降。这与我们以往海马内的研究结果相一致。推测原因可能为: MMPs 蛋白是与 A β 代谢密切相关的重要金属酶之一,AD 患者体内存在 A β 的代谢紊乱,导致金属离子浓度也随之改变,因此 MMP-2 在 AD 颞叶中高表达。iNOS 与 A β 的神经毒性密切相关,A β 注射法可激活机体内 NO/NOS 机制异常表达,而 iNOS 产生的 NO 则介导脑损伤后迟发性神经元死亡,造成学习记忆能力的减退,最终导致 AD 患者出现学习记忆障碍。这与本研究中 AD 大鼠颞叶中 iNOS 高表达,学习记忆能力下降相一致^[8,9]。

AD 大鼠颞叶内 iNOS、MMP-2 两者表达的变化趋势一致: mRNA 水平上,iNOS, MMP-2 两者在 AD 组中高表达,Tan II A 干预后降低;蛋白水平上,iNOS, MMP-2 两者在 AD 组中高表达,Tan II A 干预后降低。这些均提示我们 iNOS, MMP-2 两者既可作为判断 AD 发生发展程度的重要生物标记,还可作为参与 AD 病理过程的蛋白以及 Tan II A 干预(治疗)下,联合拮抗 A β 生成的潜在重要靶点,对 AD 的防治具有重要意义^[10-15]。

我国中药资源丰富,从传统中草药中寻找有效成分治疗 AD 是一条可以探索的道路。丹参是我国传统中药,丹参酮是丹参脂溶性成分的代表物质,具有清除氧自由基等广泛的药理作用,是研究的热点。动物实验发现丹参酮能明显保护 AD 样大鼠脑内胆碱能系统,改善 AD 样病变,但其作用机制尚需进一步研究。本研究中 Tan II A 干预后,iNOS, MMP-2 mRNA 和蛋白较 AD 组均显著下降,大鼠学习记忆能力得到显著改善。Tan II A 可通过抑制 iNOS mRNA 的表达及 iNOS 蛋白活性而抑制 NO 的生成释放,减弱 NO 对于 AD 患者大脑的神经毒性作用造成的迟发性神经元死亡,减弱对于学习记忆能力减退的影响^[16],可能有多种机制参与了这一过程(如 NF- κ B 通路等),尚需进一步研究阐明丹参酮的神经保护作用机制,为临床治疗 AD 提供理论依据^[16-20]。

参考文献(References)

- [1] Katsel P, Tan W, Fam P, et al. Cycle Checkpoint Abnormalities during Dementia: A Plausible Association with the Loss of Protection against Oxidative Stress in Alzheimer's Disease [J]. PLoS One, 2013,8(7): e68361
- [2] Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, et al. Greater medial temporal hypometabolism and lower cortical amyloid burden in poE4- positive AD patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014,85(3):266-273
- [3] Wolk DA, Klunk W. Update on amyloid imaging: from healthy aging to Alzheimer's disease [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(5): 345-352
- [4] Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2):205-216
- [5] Liu T, Jin H, Sun QR, et al. The neuroprotective effects of tanshinone IIA on β -amyloid-induced toxicity in rat cortical neurons [J]. Neuropharmacology, 2010,59(7-8):595-604
- [6] Man SC, Durairajan SS, Kum WF, et al. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2008, 14(2):209-223
- [7] Nakashima Y, Ohsawa I, Konishi F, et al. Preventive effects of Chlorella on cognitive decline in age-dependent dementia model mice [J]. Neurosci Lett, 2009, 464(3):193-198
- [8] Limpeanchob N, Jaipan S, Rattanakaruna S, et al. Neuroprotective effect of Bacopa monnieri on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 120(1):112-117
- [9] 蒋平, 陈鸣, 吕军, 等. 丹参酮 II A 对阿尔茨海默病模型大鼠海马 MMP-2、iNOS 表达及自由基释放的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2010,31(4): 380-384
- [10] Jiang Ping, Chen Ming, Lv Jun, et al. Effect of tanshinone II A on MMP-2 and iNOS expression and free radical release in hippocampus of rat Alzheimer's disease model [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2010,31(4):380-384
- [11] Ren Y, Houghton PJ, Hider RC, et al. Novel diterpenoid acetylcholinesterase inhibitors from Salvia miltiorrhiza [J]. Planta Med, 2004, 70(3):201-204
- [12] Liu X, Xu K, Yan M, et al. Protective effects of galantamine against Abeta-induced PC12 cell apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. Neurochem, 2010,57(5):588-599
- [13] 陈鸣, 蒋平, 吕军, 等. 不对称二甲基精氨酸代谢及氧化应激与 AD 的关系研究[J]. 药理学, 2010,45(8):1001-1005
- [14] Chen Ming, Jiang Ping, Lv Jun, et al. The correlation of asymmetrical dimethylarginine level and oxidative stress to the onset of Alzheimer's disease[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2010,45(8):1001-1005
- [15] Wang Y, Peng H, Shen Y, et al. The profiling of bioactive ingredients of differently aged Salvia miltiorrhiza roots [J]. Microsc Res Tech, 2013,76(9):947-954
- [16] Yun SM, Jung JH, Jeong SJ, et al. Tanshinone IIA Induces Autophagic Cell Death via Activation of AMPK and ERK and Inhibition of mTOR and p70 S6K in KBM-5 Leukemia Cells [J]. Phytother Res, 2014,28(3):458-464
- [17] Sook SH, Lee HJ, Kim JH, et al. Reactive Oxygen Species-Mediated Activation of AMP-Activated Protein Kinase and c-Jun N-terminal Kinase Plays a Critical Role in Beta-Sitosterol-Induced Apoptosis in Multiple Myeloma U266 cells[J]. Phytother Res, 2014,28(3):387-394
- [18] Merlo S, Sortino MA. Estrogen activates matrix metalloproteinases-2 and -9 to increase beta amyloid degradation [J]. Mol Cell Neurosci, 2012,49(4):423-429
- [19] Ridnour LA, Dhanapal S, Hoos M, et al. Nitric oxide-mediated regulation of β -amyloid clearance via alterations of MMP-9/TIMP-1 [J]. J Neurochem, 2012,123(5):736-749
- [20] Wilcock DM, Morgan D, Gordon MN, et al. Activation of matrix metalloproteinases following anti-A β immunotherapy: implications for microhemorrhage occurrence[J]. J Neuroinflammation, 2011;115
- [21] Tseng HC, Lee IT, Lin CC, et al. IL-1 β promotes corneal epithelial cell migration by increasing MMP-9 expression through NF- κ B- and AP-1-dependent pathways[J]. PLoS One, 2013,8(3):e57955
- [22] Lin C, Wang L, Wang H, et al. Tanshinone IIA inhibits breast cancer stem cells growth in vitro and in vivo through attenuation of IL-6/STAT3/NF- κ B signaling pathways[J]. J Cell Biochem, 2013,114(9):2061-2070