

姜黄素对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区细胞凋亡干预的研究

叶茂盛 潘 锋 周 勇 蒋蓝英 傅仲颖 赵东杰

摘 要 **目的** 探讨姜黄素对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区细胞凋亡的影响。**方法** 将 45 只 SD 雄性大鼠分为 3 组,既假手术组(NS 组)、A β 模型组(AB 组)和姜黄素干预组(CU 组)。AB 组和 CU 组直接注射 A β_{1-42} 于大鼠海马 CA1 区;CU 组用姜黄素给予大鼠连续灌胃 30 天。采用 Morris 水迷宫测试大鼠学习记忆能力,采用 TUNEL 法检测海马 CA1 区神经细胞凋亡。**结果** 姜黄素可以缩短 AD 模型大鼠水迷宫测试的潜伏时间,改善大鼠学习记忆能力。A β 模型组海马组织细胞出现明显的细胞凋亡,姜黄素干预组海马 TUNEL 阳性神经细胞数目(24.63 ± 3.28 个)比 A β 模型组(45.92 ± 2.71 个)明显减少($P < 0.01$)。**结论** 姜黄素可明显改善 A β 所致 AD 大鼠学习记忆功能,姜黄素可显著改善大鼠海马 CA1 区 A β 诱导的细胞凋亡。

关键词 阿尔茨海默病 姜黄素 β -淀粉样蛋白 细胞凋亡

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.022

Effect of Curcumin on Neuron Apoptosis in the Hippocampus Area CA1 of Alzheimer's Disease Model Rats. Ye Maosheng, Pan Feng, Zhou Yong, et al. Department of Gerontology, Hospital of Integrated TCM and Western Medicine of Zhejiang Province, Zhejiang 310003, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of curcumin on the ability of learning and memory, neuron apoptosis in the hippocampus area CA1 of Alzheimer's disease model rats. **Methods** Forty five Sprague - Dawley rats were assigned into 3 groups. Rats in the sham - operated group(NS) were injected with normal saline. Rats in the A β group(AB) and curcumin group (RG) were injected with A β_{1-42} . Rats in the curcumin group were feeded with curcumin solution for 30 days consecutively. The Morris water maze was used to investigate the ability of learning and memory in the rats. The apoptotic neurons in hippocampus area CA1 were detected by TUNEL method. **Results** Curcumin can shorten the incubation period of experimental rats testing in water maze. The number of TUNEL positive neuron in hippocampus area CA1 of curcumin group(24.63 ± 3.28) is obviously lower than the A β group(45.92 ± 2.71), the difference between the two groups is statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Curcumin can ameliorate the learning and memory ability of AD rats. Curcumin can reduce the A β - induced apoptosis in the hippocampus area CA1 of Alzheimer's disease model rats.

Key words Alzheimer's disease; Curcumin; β -Amyloid peptide; Apoptosis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病,以记忆损害和进行性认知功能障碍为特征。目前尚无根治 AD 的药物,成为公共健康和医疗界的挑战之一^[1,2]。WHO 的报告显示,AD 越来越严重威胁人类的健康。AD 的发病机制复杂,目前认为 A β 沉积是其关键的发病机制之一,中枢神经系统异常沉积的 A β 通过一系列级联反应直接或间接作用于神经细胞,导致神经细胞功能异常或凋

亡,从而导致认知障的发生。姜黄素(curcumin)是一种从草本植物姜黄根茎中提取的一类多酚类物质,为橙黄色结晶粉末,不溶于水,具有降血脂、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用。研究表明,姜黄素具有促智作用,有助于改善认知障碍患者的认知功能^[3]。本实验采用姜黄素干预阿尔茨海默病模型大鼠,观察姜黄素对海马 CA1 区乙酰胆碱(Ach)、乙酰胆碱酯酶(AchE)活性及神经细胞凋亡的影响,探讨姜黄素对 AD 的防治作用,为 AD 的治疗提供新的资料。

材料与方法

1. 实验动物:健康 SD 大鼠,雄性,体质量 180 ~ 220g。适应性喂养 7 天,将 SD 大鼠随机分为 3 组:假手术组(NS 组)15 只, A β 模型组(AB 组)和姜黄素

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2013ZB097,2015ZB083);
杭州市科技发展计划项目(20150733Q40)

作者单位:310003 杭州,浙江省中西医结合医院老年病科

通讯作者:潘锋,电子信箱:13588757088@163.com

干预组(CU 组)各 15 只。NS 组注射灭菌生理盐水,术后生理盐水灌胃 30 天。AB 组注射 $A\beta_{1-42}$,术后生理盐水灌胃 30 天。CU 组注射 $A\beta_{1-42}$,术后用姜黄素(50mg/kg)灌胃 30 天。

2. 药品及仪器: $A\beta_{1-42}$ 购自美国 Sigma - adrich 公司,姜黄素购自上海远慕生物科技公司,图像分析系统(北航 CM200B 型),动物脑立体定位、Morris 水迷宫系统由浙江中医药大学实验室提供。TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自江苏凯基生物公司。

3. 动物模型制作: $A\beta_{1-42}$ (浓度为 $10\mu\text{g}/\mu\text{l}$)溶于无菌 PBS (pH7.4), 37°C 下孵育 1 周。SD 大鼠经 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后,将鼠头固定于立体定位仪上保持前后囟在同一水平,于颅顶部正中切开皮肤,暴露前囟,按 Paxinos 等^[4]1998 年版本《大鼠脑立体定位图谱》,选择右侧海马 CA1 区为注射靶区[定位坐标:前囟后(AP)3.0mm,右侧旁开(ML)2.2mm,硬脑膜下(DV)2.8mm],微量注射器注射 $A\beta_{1-42}$ 溶液 $1\mu\text{l}$,注射完后留针 5min,然后缓慢撤针,皮肤切开处用庆大霉素静脉注射,缝合切口。术后单笼常规饲养 1 周后按组别合笼。

4. 学习记忆能力测定:SD 大鼠术后 2 周,将 3 组大鼠进行 Morris 水迷宫测试:每组 SD 大鼠连续训练 6 天每天训练 3 次,每次 120s,记录 120s 内寻找到隐藏在水面下平台的时间(逃避潜伏时间),并允许 SD 大鼠在平台上停留 30s 以达到强化记忆效果。第 7 天撤除平台,任选 1 个入水点将 SD 大鼠放入水中,SD 大鼠在水中游泳 180s,记录大鼠在 180s 内穿越原平台所在位置的次数。

5. 标本制作及观察指标:用 10% 水合氯醛腹腔麻醉,从左心室把灌注针插到主动脉根部,用丝线结扎,切开右心房,先以 37°C 生理盐水冲洗,再以 4% 多聚甲醛 PBS 溶液灌注固定,剥离出脑组织,并置于 4°C 的 4% 多聚甲醛溶液固定 48h 以上,然后将大脑组织石蜡包埋,制片。取大鼠海马组织进行 HE 染色;AB 组和 CU 组还进行甲醇刚果红特殊染色。HE 染色观察海马细胞形态学变化;甲醇刚果红染色观察海马淀粉样蛋白沉积情况。经 TUNEL 法检测神经细胞凋亡,凋亡细胞被染成棕色,定量采用显微镜计数法(400 倍视野),各组动物每张切片随机抽取 5 个不相重复的视野计数各组 TUNEL 阳性细胞数。

6. 海马组织 Ach 含量及 AchE 活性测定:水迷宫测试结束后,取大鼠海马快速称重后,加入预冷的生理盐水制成 10% 的匀浆液, 4°C 条件下,4000r/min 离

心 20min,取上清液测定 Ach 含量及 AchE 活性。Ach 含量采用羟胺比色法测定,AchE 活性测定采用分光光度法,具体操作按试剂盒说明。

7. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数间比较采用 t 检验,多组均数间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Morris 水迷宫测试结果: $A\beta$ 模型组(AB 组)与生理盐水对照组(NS 组)比较,其逃避潜伏时间显著性地延长($P < 0.01$),穿越平台次数显著性地减少($P < 0.01$),这表明海马注射 $A\beta$ 后,大鼠出现显著的学习记忆障碍, $A\beta$ 可明显降低大鼠的学习记忆能力,模拟 AD 的改变。姜黄素干预治疗后,与 $A\beta$ 模型组相比大鼠的逃避潜伏时间和穿越平台次数均得到显著的改善($P < 0.05$),表示姜黄素能够改善 AD 大鼠学习和记忆功能(表 1)。

表 1 3 组 SD 大鼠 Morris 水迷宫实验结果比较

组别	<i>n</i>	逃避潜伏时间(s)	穿越平台次数(次)
NS 组	15	47.36 $\pm$ 12.21	7.48 $\pm$ 1.25
AB 组	15	84.52 $\pm$ 16.68 **	2.57 $\pm$ 0.64 **
CU 组	15	63.22 $\pm$ 12.05 **	5.22 $\pm$ 1.31 * ##

与 NS 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 AB 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

2. 甲醇刚果红染色结果:AB 组海马区有大量的染色阳性物质(嗜红色或者砖红色)聚集成块,细胞排列层次明显紊乱;高倍镜下见到神经细胞胞膜破裂、细胞萎缩、胞核变小甚至消失。CU 组海马区出现染色阳性物质部分聚集成块。细胞排列出现紊乱;其周围变性神经细胞增加,可见胶质细胞浸润,部分神经细胞萎缩。

3. 细胞凋亡结果观察:HE 染色凋亡细胞表现为细胞极度萎缩,细胞核破碎,胞质被染成红色。TUNEL 法检测凋亡细胞表现为细胞核出现棕黄色,呈现出指环样改变,部分凋亡细胞胞质也着色。 $A\beta$ 模型组 TUNEL 阳性神经细胞数目[(45.92 $\pm$ 2.71)个/高倍镜视野]明显多于姜黄素干预组[(24.63 $\pm$ 3.28)个/高倍镜视野, $P < 0.01$]。 $A\beta$ 模型组海马凋亡细胞数在 HE 染色、TUNEL 法均比姜黄素干预组明显增多(P 均 < 0.01 ,表 2、图 1)。

4. 海马 CA1 区神经元透射电镜观察:NS 组大鼠

海马 CA1 区神经元细胞核呈圆形或卵圆形,核膜光滑、完整,核周间隙均匀,核内染色质分布均匀;胞质电子密度中等,细胞器丰富,线粒体呈圆形、卵圆形,内嵴清晰。AB 组海马 CA1 区神经元细胞核皱缩、多呈不规则形态,核周间隙增宽,核内异染色质聚集成块状,细胞质浓缩,电子密度较高,细胞质内见到大量细胞器崩解,线粒体变性、空泡化。CU 组海马 CA1 区神经元细胞核部分固缩,形态不规则,核膜,核内染色质聚集,胞质内细胞器较丰富,电子密度较高,细胞

质内见到细胞器崩解,仍可见部分线粒体肿胀、空泡化(图 2)。

表 2 HE 染色和 TUNEL 原位标记法海马神经元
凋亡数比较($\bar{x} \pm s$,个)

组别	n	HE 法	TUNEL 法
AB 组	15	16.37 ± 2.32	45.92 ± 2.71
CU 组	15	7.29 ± 1.51 *	24.63 ± 3.28

与 AB 组比较, * $P < 0.01$

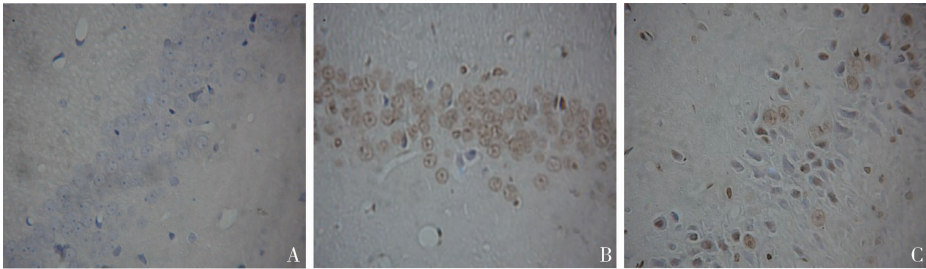


图 1 各组大鼠海马组织神经细胞凋亡情况 (TUNEL, × 400)
A. NS 组; B. AB 组; C. CU 组

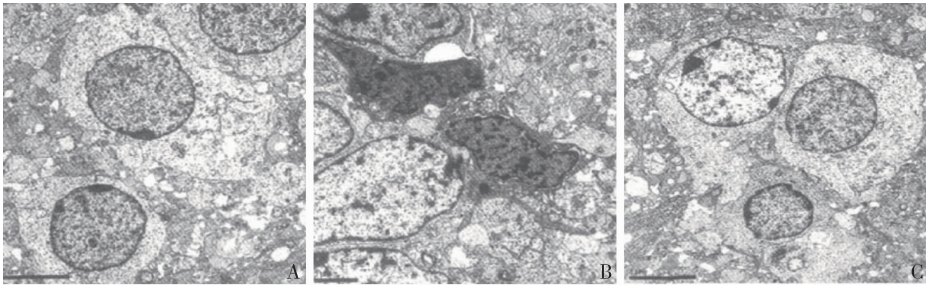


图 2 各组大鼠海马 CA1 区神经细胞超微结构 (透射电镜)
A. NS 组; B. AB 组; C. CU 组

5. 海马 Ach 含量和 AchE 活性:与假手术组相比, $A\beta$ 模型组 Ach 含量明显降低, AchE 活性明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与 $A\beta$ 模型组相比, 姜黄素干预组 Ach 含量升高, AchE 活性降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 3 组 SD 大鼠海马 Ach 含量和 AchE 活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Ach 含量($\mu\text{g/g}$)	AchE 活性[$\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{g})$]
NS 组	4.27 ± 0.16	340.27 ± 45.61
AB 组	1.83 ± 0.41 **	504.61 ± 31.58 **
CU 组	2.56 ± 0.23 * Δ	396.89 ± 30.32 * $\Delta\Delta$

与 NS 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AB 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

讨 论

随着人口老龄化, AD 的发生率呈逐年增加的趋势,

但目前其病因及发病机制尚不明确。AD 典型病理学改变为老年斑和神经纤维缠结形成。 $A\beta$ 是老年斑的主要成分, $A\beta$ 的异常沉积及对神经细胞的毒性作用, 被认为是 AD 形成和发展的关键因素之一^[4]。 $A\beta$ 的沉积缓慢而持久, 可能会持续超过 20 年^[5]。因此减少 $A\beta$ 沉积的干预措施有助于延缓疾病进展。姜黄素是中药姜黄的重要活性成分, 分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$, 广泛应用于食品添加剂和染料, 具有降血脂、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用。研究表明, 姜黄素在神经系统中具有抗淀粉样蛋白形成和聚集、抑制细胞凋亡和减轻免疫炎症反应等作用, 起到神经保护作用^[6-8]。

本研究结果显示, $A\beta_{1-42}$ 海马注射大鼠在 Morris 水迷宫的逃避潜伏时间明显延长、跨越原平台位置的

次数明显减少,提示 $A\beta_{1-42}$ 海马注射对动物的空间学习和记忆能力有明显损害作用。姜黄素治疗干预组逃避潜伏时间和穿越平台次数结果明显优于 $A\beta_{1-42}$ 注射组,表明姜黄素可显著改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力,改善认知障碍。本实验结果显示, $A\beta$ 模型组大鼠 Ach 含量降低, AchE 活性升高,提示 $A\beta$ 能导致胆碱能神经元变性, AchE 释放增多,分解 Ach 增强,导致海马组织 Ach 含量降低,促进认知损害。而姜黄素干预后,大鼠海马 Ach 含量较 $A\beta$ 模型组升高,提示姜黄素可能通过增加海马 Ach 含量从而发挥改善认知的作用。

中枢胆碱能通路是大脑学习记忆的主要通路,在大脑学习记忆方面发挥重要的生物学作用。研究显示 Ach 是与学习、记忆相关的神经递质,胆碱能神经元的变性、坏死是 AD 的重要病理基础之一。研究证实,海马、皮质、基底核区域等与认知能相关部位的胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 活性剂降低,导致突触前间隙乙酰胆碱合成、摄取、储存和释放减少,乙酰胆碱浓度的降低导致认知功能下降。乙酰胆碱酯酶抑制剂可减少乙酰胆碱的降解,增加摄取,改善乙酰胆碱的代谢平衡,从而达到改善认知的作用。任映等对淀粉样前体蛋白/早老素 1 (APP/PS1) 双转基因小鼠海马 CA1 区 ChAT 表达的研究显示,姜黄素干预组 ChAT 阳性细胞数量及蛋白表达均有所升高,姜黄素能够保护并增加 ChAT 的表达及活性,提示姜黄素可能是通过改善胆碱能神经元功能发挥作用^[9]。

Ono 等^[10] 研究显示姜黄素在能干扰 $A\beta$ 合成和延伸,并且能使已形成的 $A\beta$ 纤维降解。姜黄素能与纤维状 $A\beta$ 结合,使 $A\beta$ (β -折叠肽) 失去稳定性,进而降解。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthesis kinase 3 β , GSK3 β) 可以调节 $A\beta$ 生成的关键酶 γ -分泌酶的产生,姜黄素能抑制 GSK3 β 活性,减少 $A\beta$ 的形成,可能也参与延缓 β 淀粉样前体肽 (APP) 的形成^[11]。还有研究也证实了姜黄素减少 $A\beta$ 的作用,姜黄素可明显减少转基因 AD 模型中 $A\beta$ 在海马区的沉积^[12,13]。姜黄素可增加 AD 模型小鼠海马 $A\beta$ 降解酶胰凝乳蛋白酶 (IDE) 和脑啡肽酶 (NEP) 的表达,减少 $A\beta$ 生成酶早老素 2 的表达,通过 $A\beta$ 降解酶限制 $A\beta$ 诱导的炎症反应而发挥神经保护作用,这也可能是姜黄素减少 $A\beta$ 沉积的作用机制之一^[14]。GSK3 β 不仅可以活化半胱氨酸蛋白酶 -3 (caspase -3) 诱导神经细胞凋亡,还参与了 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节,其活性升高可以直接抑制 Wnt/ β -

catenin 信号通路活性,促进细胞凋亡^[15,16]。Zhang 等^[17] 发现姜黄素可以通过抑制 GSK3 β 的表达激活 Wnt/ β -catenin 信号通路途径,从而减少细胞凋亡。

经典的诱导凋亡机制认为,死亡信号的转导依赖于死亡配体与受体的结合 (如 TNF- α 及 TNFR, Fas 及 FasL),接着死亡受体的死亡结构域与信号转导分子 (如 FADD 等) 结合,而 FADD 又可与 caspase -8 酶原 (procaspase -8) 和 caspase -8 酶原 (procaspase -10) 的死亡结构域相连接,形成由 Fas/FADD/caspase -8/caspase -10 组成的死亡诱导信号复合物,激活 caspase 家族,诱发促凋亡家族成员 Bax 和 Bak 寡聚化,使线粒体释放细胞色素 C,或直接作用于 caspase -3 及其他下游的 caspase 引发凋亡^[18,19]。caspases 的激活表现为“瀑布式”的级联反应,而 caspase -3 在 caspases 级联反应的下行最关键的凋亡程序中起最后的枢纽作用,它的激活是刺激特异性反应导致神经元丢失的重要机制。姜黄素能通过增强神经保护通路蛋白丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (AKT)、转录因子 Nrf2 的表达,提高凋亡相关蛋白 Bcl -2/Bax 比值及降低 caspase -3 蛋白的表达,发挥神经保护作用。姜黄素抑制神经细胞凋亡可能是通过一系列复杂的信号通路实现的,具体机制有待于进一步研究与阐明。

参考文献

- Morales I, Guzman Martinez L, Cerda T, *et al.* Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:112
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014 [M]. London: Alzheimer's Disease International, 2014: 10-15
- 李中春. 姜黄素联合美金刚治疗阿尔茨海默病的疗效研究 [J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31 (7): 605-606
- Chauhan V, Sheikh AM, Chauhan A, *et al.* Fibrillar amyloid beta protein inhibits the activity of high molecular weight brain protease and trypsin [J]. *Alzheimers Dis*, 2005, 7 (1): 37-44
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, *et al.* Amyloid β deposition, Neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (4): 357-367
- Pamela EP. Curcumin: a natural substance with potential efficacy in Alzheimer's disease [J]. *J Exp Pharmacol*, 2013, 5: 23-31
- Wing-Hin Lee, Ching-Yee Loo, Mary Bebawy, *et al.* Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st Century [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2013, 11 (4): 338-378
- Ahmed T, Enam SA, Gilani AH. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2010, 169 (3): 1296-1306

(下转第 106 页)

- 胞凋亡[J]. 中医正骨, 2010, 22(11): 19-21
- 4 周国顺, 李雄峰, 管国华. 机械力学刺激对软骨细胞表型稳定性的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(7): 1052-1053
 - 5 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见[S]. 2006-9-30
 - 6 Hulth A, Lindberg L, Telhag H. Experimental osteoarthritis in rabbits: preliminary report[J]. Acta Orthopaed Scand, 1970, 41(5): 522-530
 - 7 Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, *et al.* Osteoarthritis[J]. The Lancet, 2015, 386(9991): 376-387
 - 8 Zamli Z, Robson Brown K, Tarlton JF, *et al.* Subchondral bone plate thickening precedes chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in spontaneous animal models of osteoarthritis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014, 1-10
 - 9 Nerucci F, Fioravanti A, Cicero MR, *et al.* Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 β on human chondrocyte cultures exposed to pressurization: a biochemical and morphological study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2000, 8(4): 279-287
 - 10 Battistelli M, Salucci S, Olivetto E, *et al.* Cell death in human articular chondrocyte: a morpho-functional study in micromass model[J]. Apoptosis, 2014, 19(10): 1471-1483
 - 11 Heraud F, Heraud A, Harmand MF. Apoptosis in normal and osteoarthritic human articular cartilage[J]. Ann Rheumat Dis, 2000, 59(12): 959-965
 - 12 Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516
 - 13 Chang J, Wang W, Zhang H, *et al.* The dual role of autophagy in chondrocyte responses in the pathogenesis of articular cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(6): 1311-1318
 - 14 Aigner T, Kim HA. Apoptosis and cellular vitality: issues in osteoarthritic cartilage degeneration[J]. Arthritis & Rheum, 2002, 46(8): 1986-1996
 - 15 Carloni S, Albertini MC, Galluzzi L, *et al.* Increased autophagy reduces endoplasmic reticulum stress after neonatal hypoxia-ischemia: role of protein synthesis and autophagic pathways[J]. Exp Neurol, 2014, 255: 103-112
 - 16 Caramés B, Hasegawa A, Taniguchi N, *et al.* Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis[J]. Anna Rheum Dis, 2012, 71(4): 575-581
 - 17 Caramés B, Kiosses WB, Akasaki Y, *et al.* Glucosamine activates autophagy in vitro and in vivo[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(7): 1843-1852
 - 18 Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, *et al.* The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 α synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1996, 4(1): 7784-7781
 - 19 Ruiz-Romero C, Calamia V, Mateos J, *et al.* Mitochondrial dysregulation of osteoarthritic human articular chondrocytes analyzed by proteomics: a decrease in mitochondrial superoxide dismutase points to a redox imbalance[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(1): 172-189
 - 20 李雄峰, 戴利成, 庄汝杰, 等. 力学刺激对软骨细胞凋亡信号传导分子 Caspase-3 及 bcl-2, bax mRNA 表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(2): 292-294
 - 21 Pelletier JP, Fernandes JC, Jovanovic DV, *et al.* Chondrocyte death in experimental osteoarthritis is mediated by MEK 1/2 and p38 pathways: role of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase[J]. J Rheumatol, 2001, 28(11): 2509-2519
 - 22 Pascarelli N A, Collodel G, Moretti E, *et al.* Changes in ultrastructure and cytoskeletal aspects of human normal and osteoarthritic chondrocytes exposed to interleukin-1 β and cyclical hydrostatic pressure[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26019-26034
- (收稿日期: 2017-05-08)
- (修回日期: 2017-05-29)
-
- (上接第 95 页)
- 9 任映, 李瑞晟, 王虹, 等. 姜黄素对 APP/PS1 双转基因小鼠海马神经元 ChAT 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(10): 679-682
 - 10 Ono K, Hasegawa K, Naiki H, *et al.* Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(6): 742-750
 - 11 Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 545(1): 51-64
 - 12 Mithu VS, Sarkar B, Bhowmik D, *et al.* Curcumin alters the salt bridge-containing turn region in amyloid beta (1-42) aggregates[J]. J Biol Chem, 2014, 289(16): 11122-11131.
 - 13 Sun Q, Jia N, Wang W, *et al.* Activation of SIRT1 by curcumin blocks the neurotoxicity of amyloid beta25-35 in rat cortical neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 448(1): 89-94
 - 14 董云芳, 冯慧利, 何瑛琨, 等. 姜黄素对小鼠海马 A β 生成酶和降解酶的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(3): 230-234
 - 15 Choi CH, Lee BH, Ahn SG, *et al.* Proteasome inhibition induced p38MAPK/ERK signaling regulates autophagy and apoptosis through the dual phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 418(4): 759-764
 - 16 Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question[J]. Ageing Res Rev, 2009, 8(2): 71-82
 - 17 Zhang X, Yin WK, Shi XD, *et al.* Curcumin activates Wnt/ β -catenin signaling pathway through inhibiting the activity of GSK-3 β in APP-swe transfected SY5Y cells[J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 42(5): 540-546
 - 18 Benchoua A, Guegan C, Couriaud C, *et al.* Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction[J]. J Neurosci, 2001, 21(18): 7127-7134
 - 19 Krammer PH, Arnold R, Lavrik IN, *et al.* Life and death in peripheral T cell[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(7): 532-542
- (收稿日期: 2017-04-05)
- (修回日期: 2017-05-16)