



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.016

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.016

· 临床基础研究 ·

槲皮素调控 Wnt 信号通路对阿尔茨海默病模型小鼠海马神经的影响

陈方方 白杨

[摘要] **目的** 探讨槲皮素调控 Wnt 信号通路对阿尔茨海默病(AD)模型小鼠海马神经的影响。**方法** 选取 SPF 级 6 周龄小鼠 60 只,随机分为假手术组、模型组及实验组,每组 20 只。模型组和实验组小鼠双侧海马区注射 $A\beta_{25-35}$ 建立小鼠 AD 模型,实验组小鼠灌胃槲皮素($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),假手术组、模型组小鼠灌胃等体积生理盐水,连续干预 14 d。采用 Y-迷宫法检测小鼠学习记忆水平,TUNEL 法检测小鼠海马组织凋亡情况,免疫组化法检测小鼠海马组织轴蛋白(Axin)和 β 连环蛋白(β -catenin)表达情况,蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测小鼠海马组织 Axin、 β -catenin 和 Wnt 1 蛋白表达量,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测小鼠血清丝氨酸苏氨酸类激酶(GSK-3 β)和蛋白磷酸酶 2A(PP2A)含量。**结果** 自 Y-迷宫训练的第 2 天开始,实验组小鼠的错误次数明显低于模型组($P < 0.01$);模型组小鼠海马组织凋亡率、Axin 蛋白表达、GSK-3 β 水平均明显高于假手术组($P < 0.01$),而 β -catenin 蛋白表达、Wnt 1 蛋白表达、PP2A 活性均明显低于假手术组($P < 0.01$);实验组小鼠海马组织凋亡率、Axin 蛋白表达、GSK-3 β 活性均明显低于模型组($P < 0.01$),而 β -catenin 蛋白表达、Wnt 1 蛋白表达、PP2A 水平均明显高于模型组($P < 0.01$)。**结论** 槲皮素可以通过降低海马组织凋亡率减轻 AD 小鼠海马组织神经损伤,可能与调节 Wnt 信号通路有关。

[关键词] 阿尔茨海默病; 小鼠; 槲皮素; 海马神经; 细胞凋亡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A

Effects of quercetin on hippocampal nerves in the model mice with Alzheimer's disease by regulating Wnt signaling pathway Chen Fangfang, Bai Yang. Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of quercetin on hippocampal nerves in the model mice with Alzheimer's disease (AD) by regulating Wnt signaling pathway. **Methods** Sixty SPF-level 6-week-old mice were enrolled and randomly divided into sham operation group, model group and experimental group, with 20 cases in each group. In model group and experimental group, mice were injected with $A\beta_{25-35}$ at bilateral hippocampus to establish AD mice models. The experimental group was administered intragastrically with quercetin ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), while sham operation group and model group were administered intragastrically with the same volume of normal saline. They were continuously intervened for 14 d. The levels of learning and memory were detected by Y-maze test. The apoptosis of hippocampal tissues was detected by TUNEL. The expressions of Axin and β -catenin in hippocampal tissues were detected by immunohistochemistry. The expressions of Axin, β -catenin and Wnt 1 were detected by Western blotting. The contents of serum glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) and protein phosphatase 2A (PP2A) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** From the second day after Y-maze test on, times of errors in experimental group were significantly fewer than those in model group ($P < 0.01$). The apoptosis rate of hippocampal tissues, expression of Axin protein and GSK-3 β level in model group were significantly higher than those in sham operation group ($P < 0.01$), while expression of β -catenin and Wnt 1 proteins, and activity of PP2A were significantly lower than those in sham operation group ($P < 0.01$). The apoptosis rate of hippocampal tissues, expression of Axin protein and GSK-3 β activity in experimental group were significantly lower than those in model group ($P < 0.01$), while the expressions of β -catenin, Wnt 1 proteins and PP2A level were significantly higher than those in model group ($P < 0.01$). **Conclusion** Quercetin can relieve nerve injury of hippocampal tissues by decreasing the apoptosis rate of hippocampal tissues in AD mice, which may be related to regulating Wnt signaling pathway.

[Key words] Alzheimer's disease; Mouse; Quercetin; Hippocampal nerve; Apoptosis

阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆类型,是一种进行性、不可逆的神经退行性疾病,主要表现为记忆、思维、定向、理解、学习、语言和判断等高级功能的衰退^[1-2]。随着人口老龄化加剧,预计到2050年全世界痴呆人口数量将达到1.31亿^[3]。该病的特征性病理改变包括 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的细胞外老年斑、Tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结、胆碱能神经减少及大脑皮层突触标志丢失等^[4-5]。一项基础研究结果显示,6~8月龄的AD小鼠前额叶皮层A β 的聚集与认知功能损害密切相关,额叶皮层A β 的聚集越广泛则认知功能损害越严重^[6]。大部分AD患者海马组织萎缩严重,且发病过程中海马神经原纤维缠结数量与痴呆程度具有相关性。槲皮素是一种天然黄酮类化合物,可从植物的花、叶、果实中提取,分子式为C₁₅H₁₀O₇,分子量为302.24^[7]。槲皮素具有抗氧化、抗病毒、抗癌、减轻肺脏炎症及保护肝细胞、肾脏、心脏等作用。目前,槲皮素在临床上作为一种新型的治疗氧化应激性神经退行性疾病的药物,效果较为显著^[8]。在AD治疗中,槲皮素可以通过清除多余活性氧,维持线粒体功能正常运行,发挥保护神经元的作用;槲皮素还可抑制炎症反应和细胞凋亡,从而减轻AD后继发性神经元损伤。本文通过探讨槲皮素对AD模型小鼠海马神经的影响及其作用机制,希望为AD治疗药物研发提供新的方向。

材料与方 法

1. 材料:(1)实验动物:SPF级6周龄小鼠60只(雌雄各30只),体质量(20.0±3.0)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证号为SCXK(京)2017-0022,于SPF级环境饲养,饲养环境温度为15~18℃,相对湿度为35%~40%。(2)药物与试剂:槲皮素(纯度>98%,批号:2016011204)购自美国Sigma公司;A β ₂₅₋₃₅购自美国Biossource公司;轴蛋白(Axin)抗体(货号:sc-293190,批号:20181210)、 β 连环蛋白(β -catenin)抗体(货号:sc-133240,批号:20181210)、Wnt抗体(货号:sc-373780,批号:20181209)购自美国Santa Cruz公司;磷酸盐缓冲液(PBS)购自天津科密欧公司;丝氨酸苏氨酸类激酶(GSK-3 β)免疫试剂盒(货号:48T/96T;批号20181111-T01)购自上海瓦兰生物科技有限公司;蛋白磷酸酶2A(PP2A)免疫试剂盒(货号:CD-1058008GM)购自武汉纯度生物科技有限公司;原位末端转移酶标记技术(TUNEL)凋亡检测试剂盒(货号:AAT-22844,批号:20181021)购自艾美捷科技有限公司。(3)仪器:小鼠脑立体定位仪购自国营西北光学仪器厂;酶标检测仪购自北京宾达

英创业科技有限公司;电子天平购自沈阳德克天平仪器有限公司;超薄切片机购自北京迪索仪器有限公司;显微镜购自日本Olympus公司;TDL-5型台式离心机购自上海安亭科学仪器厂;光学显微镜购自东莞市同创仪器有限公司;蛋白电泳及转膜仪购自美国Bio-Rad公司。本实验经过新疆医科大学实验动物伦理委员会审批通过。

2. 方法

(1)分组及建立模型:随机将小鼠分为假手术组、模型组及实验组,每组20只。参考文献[9]使用A β ₂₅₋₃₅建立AD小鼠模型并判定建模是否成功。具体方法如下:使用300 mg/kg 10%水合氯醛腹腔注射麻醉模型组及实验组小鼠,剥开皮下筋膜暴露顶骨,并消毒手术区小鼠皮肤,在两侧冠状缝后钻出小孔,取出小鼠大脑碎骨屑,保持硬脑膜的完整。按小鼠脑立体定位图谱选择小鼠海马区域进行注射。分别在前囟后3.5 mm、中线外侧2 mm、硬脑膜下2.7 mm注射浓度为5 μ g/ μ l的聚集肽的A β ₂₅₋₃₅。5 min内注射完毕,并留针5 min再拔出针头,防止药物溢出,将小鼠伤口缝合,3 d内每天肌注青霉素5万单位防止感染。假手术组手术方法同前,颅内不注射药物,改为注射等量生理盐水。完成造模后小鼠出现无法行走或行走时原地打转等现象表明造模成功。造模过程中若有小鼠死亡,及时补足并继续实验。

(2)干预方式:将纯度为98%的槲皮素与超纯水配成饱和溶液,按照50 mg/kg的剂量对实验组小鼠进行灌胃,假手术组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水,每天1次,持续14 d。

(3)Y-迷宫检测小鼠学习记忆水平^[10]:完成药物干预后12 h,开始使用Y-迷宫中控制仪释放电击电压为70 V、延迟2 s的电刺激来电击小鼠足部。控制仪中的反射箱顶端有3个信号灯,根据动物所在位置随机改变安全信号灯方位。此时有灯光信号的信号灯不通电,另外两个通电。小鼠受电击会从开始位置逃至有灯光信号的安全区,这种逃离为正确反应,否则为错误反应。手术后给药14 d后开始实验,每次实验后休息1 min,每天实验20次,共训练5 d,记录每天小鼠逃离的错误次数并计算平均值。错误次数越少说明小鼠的海马组织受损较轻,记忆能力较好。

(4)小鼠灌注固定:Y-迷宫检测实验结束后,麻醉小鼠,使用剪刀剪开胸腔,暴露心脏。用镊子夹住小鼠心脏,使用灌注针插入小鼠的心脏灌入约50 ml生理盐水后,观察从右心房流出的液体颜色,当变成无色透明时,说明血液已经冲洗干净,使用预冷过的4%多聚甲醛的吊瓶继续输液,待小鼠抽搐停止后继续灌注5 min

固定小鼠内脏,当小鼠四肢僵硬时表明灌注完成。

(5) 海马组织凋亡情况检测^[11]: 分别于药物干预后 12 h、14 d, 各组取 6 只小鼠断头, 分离出海马组织并固定于 4% 多聚甲醛溶液中, 进行常规石蜡包埋、切片, 然后按照 TUNEL 说明书步骤进行操作, 在 400 倍显微镜下统计每张海马组织切片 5 个不重叠视野, 记录凋亡阳性细胞数目和细胞总数, 细胞核呈现出棕褐色或棕黄色颗粒则是凋亡阳性细胞, 凋亡率 (%) = (凋亡阳性细胞数目/细胞总数) × 100%。

(6) 免疫组化法检测小鼠海马组织的 Axin 和 β-catenin 表达: 处死小鼠后, 立即取小鼠海马组织, 常规石蜡包埋、切片、二甲苯脱蜡, 蒸馏水冲洗, 使用 3% 的 H₂O₂ 和 0.01 mol/L PBS 冲洗, 使用微波修复抗原, 再次使用 3% 的 H₂O₂ 溶液孵育 10 min, PBS 冲洗后微波修复抗原, 使用 4% 牛血清蛋白孵育 15 min, PBS 冲洗后使用兔抗 Axin 抗体一抗 (1:500) 孵育 120 min, 使用 0.01 mol/L PBS 冲洗并加入羊抗兔 IgG (1:300) 孵育 60 min, PBS 冲洗, 加入链霉亲和素和生物素标记的过氧化物酶复合物 (SABC, 1:300) 孵育 60 min, 3,3'-二氨基联苯胺 (DAB) 显色, 苏木素复染, 常规脱水、透明、封片, 并在 400 倍的显微镜下观察 Axin 和 β-catenin 的表达。β-catenin 免疫组化方法同上, 采用一抗为兔抗 β-catenin (1:1000), 二抗为羊抗兔 IgG (1:500)。观察结果中棕色为阳性, 阳性率 (%) = (阳性细胞数目/细胞总数) × 100%。

(7) 蛋白质免疫印迹法 (Western blot) 检测相关蛋白表达: 处死小鼠后立即取小鼠海马组织, 使用剪刀剪碎后, 提取总蛋白, 经 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜 (PVDF) 膜, 置于 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h 后加入 Axin、β-catenin 和 Wnt 1 一抗 (1:500) 4 °C 孵育过夜, TBST 漂洗 40 min, 加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记二抗 (1:500) 孵育 2 h, TBST 洗净, 以 β-actin 为内参蛋白, 采用显色液显色后行吸光度分析, 计算各蛋白相对表达量。

(8) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 GSK-3β 和 PP2A 表达: 处死小鼠后立即腹腔取血 0.1 ml, 使用 GSK-3β 试剂盒和 PP2A 试剂盒检测小鼠全血 GSK-3β 和 PP2A 含量。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组小鼠 Y-迷宫检测结果比较: 假手术组小鼠

和实验组小鼠错误次数随着训练天数的增加显著降低 ($P < 0.01$), 模型组小鼠错误次数随着训练天数的增加有一定程度降低但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与假手术组比较, 模型组小鼠的错误次数从训练的第 1 天开始明显升高 ($P < 0.01$); 而相较于模型组小鼠, 实验组小鼠的错误次数从训练的第 2 天开始明显降低 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 3 组小鼠 Y-迷宫错误次数比较 ($n = 20$, 次, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
假手术组	5.21 ± 1.02	5.54 ± 0.84	4.20 ± 1.02	4.32 ± 1.24	3.98 ± 1.24
模型组	11.02 ± 0.91 ^a	10.99 ± 1.03 ^a	9.28 ± 1.32 ^a	8.98 ± 1.34 ^a	8.21 ± 1.43 ^a
实验组	10.89 ± 1.00 ^a	7.56 ± 1.02 ^b	6.24 ± 1.26 ^{ab}	5.21 ± 1.23 ^{ab}	5.00 ± 1.52 ^{ab}

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

2.3 组小鼠海马组织凋亡率比较: 药物干预 12 h 和 14 d 时, 模型组小鼠海马组织凋亡率分别为 (16.58 ± 2.68)% 和 (38.95 ± 3.87)% , 明显高于假手术组 [分别为 (3.54 ± 0.98)% 和 (3.97 ± 0.91)% , $P < 0.01$]; 相较于模型组, 实验组药物干预 12 h 和 14 d 海马组织凋亡率 [(6.87 ± 0.84)% 、(8.98 ± 0.93)%] 明显降低 ($P < 0.01$)。见图 1。

3.3 组小鼠海马组织 Axin 表达情况比较: 假手术组小鼠海马组织 Axin 蛋白阳性率为 (8.44 ± 1.23)% , 细胞呈规律排列, 细胞有较清晰的细胞核、细胞质, 细胞整体呈淡蓝色; 模型组小鼠的海马组织中 Axin 蛋白阳性率为 (38.97 ± 3.25)% , 明显高于假手术组 ($P < 0.01$), 细胞排列不规则, 细胞无法看到清晰的细胞核和细胞质, Axin 蛋白在细胞核和细胞质中均有显著表达。实验组中 Axin 蛋白阳性率为 (12.11 ± 2.03)% , 明显低于模型组 ($P < 0.01$), 细胞核、细胞质中阳性 Axin 蛋白表达不显著, 与假手术组结果相近。见图 2。

4.3 组小鼠海马组织 β-catenin 表达情况比较: 假手术组和实验组小鼠海马组织 β-catenin 阳性率分为 (38.69 ± 3.41)% 、(28.97 ± 3.28)% , 模型组海马组织 β-catenin 阳性率为 (7.86 ± 1.32)% , 明显低于假手术组 ($P < 0.01$), 实验组 β-catenin 阳性率显著高于模型组 ($P < 0.01$)。见图 3。

5.3 组小鼠海马组织 Axin、β-catenin 和 Wnt 1 蛋白表达量比较: 模型组小鼠的 Axin 蛋白表达明显高于假手术组, β-catenin 和 Wnt 1 蛋白表达明显低于假手术组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。实验组小鼠 Axin 蛋白表达明显低于模型组, β-catenin 和 Wnt 1 蛋白表达明显高于模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。实验组小鼠 Axin、β-catenin 和 Wnt 1 蛋白与假手术组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4、表 2。

6.3 组小鼠 GSK-3β 和 PP2A 表达比较: 模型组小

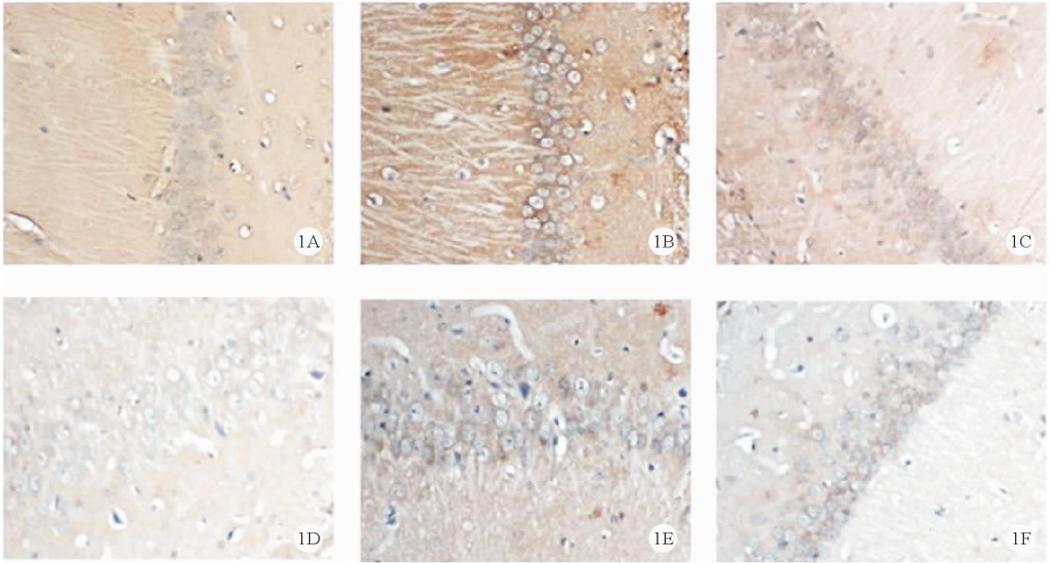


图 1 3 组小鼠海马组织凋亡情况 (A:假手术组药物干预 12 h 后;B:模型组药物干预 12 h 后;C:实验组药物干预 12 h 后;D:假手术组药物干预 14 d 后;E:模型组药物干预 14 d 后;F:实验组药物干预 14 d 后;TUNEL 法, ×400)

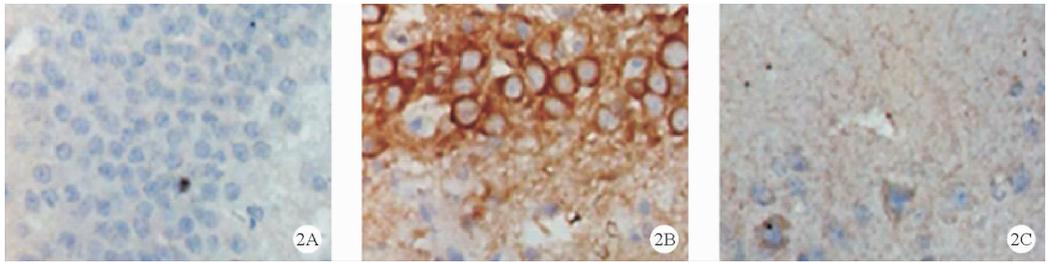


图 2 3 组小鼠海马组织 Axin 表达情况 (A:假手术组;B:模型组;C:实验组;免疫组化法, ×400)

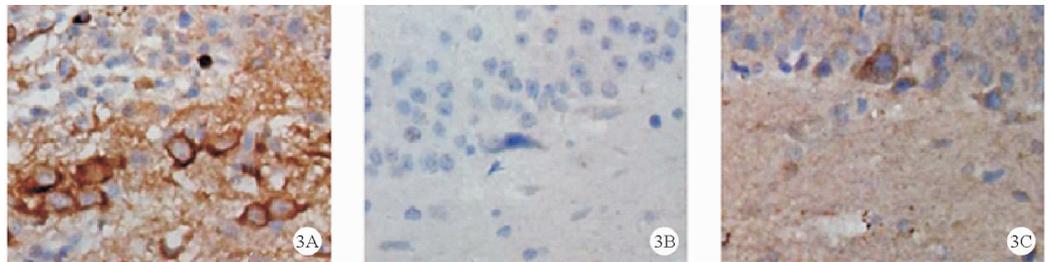


图 3 3 组小鼠海马组织 β-catenin 表达情况 (A:假手术组;B:模型组;C:实验组;免疫组化法, ×400)

鼠的 GSK-3β 水平明显高于假手术组, PP2A 明显低于假手术组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 实验组小鼠 GSK-3β 水平明显低于模型组, PP2A 明显高于模型组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

讨 论

有研究表明, 抑制 AD 患者的海马组织凋亡可有效缓解其病情^[12]。本研究通过检测小鼠海马组织凋亡情况发现, 相较于模型组, 实验组海马组织凋亡率明显降低, 说明槲皮素可减轻 AD 小鼠海马组织凋亡。

Axin 是一种体轴发育抑制因子, 在 Wnt 信号转导途径中起关键作用^[13]。Axin 主要通过 Wnt 信号转导途

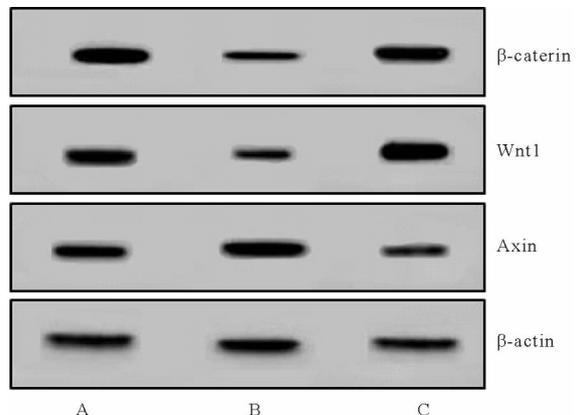


图 4 3 组小鼠海马组织 Axin、β-catenin、Wnt 1 蛋白表达情况 (A:假手术组;B:模型组;C:实验组)

表 2 3 组小鼠海马组织 Axin、 β -catenin、Wnt 1 蛋白水平比较 ($n=6$)

组别	Axin	β -catenin	Wnt 1
假手术组	0.79 ± 0.06	1.26 ± 0.09	1.29 ± 0.08
模型组	1.18 ± 0.09 ^a	0.73 ± 0.08 ^a	0.76 ± 0.09 ^a
实验组	0.83 ± 0.08 ^b	1.20 ± 0.10 ^b	1.22 ± 0.09 ^b

注:与假手术组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$

表 3 3 组小鼠 GSK-3 β 和 PP2A 含量比较 ($n=6$)

组别	GSK-3 β (ng/ml)	PP2A(ng/ml)
假手术组	0.10 ± 0.02	0.39 ± 0.06
模型组	0.35 ± 0.5 ^a	0.15 ± 0.04 ^a
实验组	0.11 ± 0.03 ^b	0.37 ± 0.07 ^b

注:与假手术组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$

径调控体轴发育、细胞死亡、神经元分化等过程^[14],与 APC、GSK-3 β 、 β -catenin 结合形成复合体促使 β -catenin 降解并降低 GSK-3 β 对 tau 蛋白的磷酸化^[15]。槲皮素可通过结合 Axin 以提高 PP2A 活性,阻止 AD 中神经纤维缠结形成。Axin 是 β -catenin 降解循环中重要的蛋白,不仅可与 β -catenin 结合,还可调节 GSK-3 β 活性。Axin 可以通过结合位点促进 GSK-3 β 催化 β -catenin,若 Axin 过多会导致 Wnt 通路异常活化损伤细胞^[16]。正常胞质中存在少量 β -catenin,如 β -catenin 含量过多会与 APC、Axin、GSK-3 β 形成复合物,促进 β -catenin 磷酸化,磷酸化 β -catenin 会被泛素蛋白水解酶识别并降解。本研究结果显示,与模型组比较,使用槲皮素处理实验组小鼠后,其 Axin 含量显著降低, β -catenin 显著升高,推测可能是通过影响海马组织 Wnt 信号通路变化,实现对 AD 小鼠神经损伤的改善作用。

GSK-3 β 是在蛋白合成、细胞增殖、细胞分化等方面发挥重要作用的丝氨酸苏氨酸类激酶^[17]。GSK-3 β 与神经退行性病变密切相关,GSK-3 β 可使微管相关蛋白 Tau 蛋白磷酸化,Tau 磷酸化引起微管蛋白不稳定,并聚集成神经纤维缠结,使神经元的可塑性发生改变,诱导神经元退行性变化,导致海马组织受损,造成 AD 病情加重。PP2A 可使蛋白质脱磷酸,具有调节细胞凋亡、增生、分化的作用。PP2A 会降低海马组织中 Tau 蛋白活性,使 β -catenin 过度磷酸化并降低 AD 患者海马组织中磷酸酶 PP1 和 PP2 水平,最终导致 AD 患者病情进一步恶化^[18]。AD 细胞模型人神经母细胞瘤细胞株(SK-N-SH 细胞)磷酸酶 PP2A 和 PP2B 的活性显著降低,而蛋白激酶的活性则显著升高^[19]。本实验结果显示,使用槲皮素调控 Wnt 信号通路后,AD 小鼠大脑内的 PP2A 活性显著增加,GSK-3 β 活性显著降低,说明槲皮素可以通过调控 Wnt 信号通路使小鼠海马组织的酶活性和磷酸化趋于正常,有效缓解 AD 症状。

综上所述,槲皮素可以通过调控 Wnt 信号通路发挥缓解和治疗 AD 的作用,其作用机制可能与降低小鼠海马组织 Axin 表达、GSK-3 β 活性,上调 β -catenin 表达、升高 PP2A 活性有关。但因槲皮素调控 Wnt 信号通路涉及相关蛋白和酶种类较多,在后续的实验中可以研究其他蛋白和酶在槲皮素调控 Wnt 信号通路中的作用,进一步探讨槲皮素缓解 AD 的机制。

参 考 文 献

- [1] Apostolova LG. Alzheimer Disease[J]. Continuum (Minneap Minn), 2016,22(2 Dementia):419-434.
- [2] Busche MA,Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci,2020,23(10):1183-1193.
- [3] 邢庄婕,王永红,李焕焕,等.老年痴呆患者照顾者情感表达的研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2551-2554.
- [4] 运会喜.阿尔茨海默病治疗药物研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(24):6269-6272.
- [5] 刘梅,陈永衡.阿尔茨海默病患者血糖、血脂水平及冠心病发病的平行对比分析[J].中国老年学杂志,2017,37(11):2686-2687.
- [6] 王鑫,李志刚,曹瑾,等.电针对 APP/PS1 转基因小鼠皮层和血清 β 淀粉样蛋白的影响[J].北京中医药大学学报,2016,39(10):875-879.
- [7] Yao L, Yao J, Han C, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity[J]. Nutrients,2016,8(3):167.
- [8] 苏立强,李继姣,高源.槲皮素表面分子印迹聚合物的制备及其应用研究[J].化学通报,2016,79(4):349-354.
- [9] 李纪彤,齐越,姜鸿,等.温郁金水提物对 A β 25-35 致阿尔兹海默病小鼠模型行为学的影响[J].辽宁中医杂志,2017,478(3):633-636.
- [10] 赵焱,卢祖能.光甘草定对 MPTP 致帕金森病小鼠海马区 ERK 信号通路的影响[J].中华医学杂志,2017,97(26):2050-2054.
- [11] 蔡标,谢道俊,王艳,等.黄浦通窍胶囊对阿尔兹海默病大鼠海马氧化应激和线粒体凋亡途径的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(6):707-711.
- [12] 王逸如,张益慧,陈志裕,等.清心开窍方有效成分对 AD 大鼠学习记忆能力及其海马区 Bax、Bcl-2、Caspase-3 和 β APP 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(2):189-197.
- [13] Tacchellybenites O, Wang Z, Yang E, et al. Axin phosphorylation in both Wnt-off and Wnt-on states requires the tumor suppressor APC[J]. Plos Genetics,2018,14(2):e1007178.
- [14] 才岩. Wnt 信号传导通路在阿尔兹海默病中的研究进展[J].中国社区医师,2016,32(24):13,15.
- [15] Cha PH, Choi KY. Simultaneous destabilization of β -catenin and Ras via targeting of the axin-RGS domain as a potential therapeutic strategy for colorectal cancer[J]. Bmb Reports,2016,49(9):455-456.
- [16] Robinson JA, Chatterjeekishore M, Yaworsky PJ, et al. Wnt/ β -Catenin Signaling Is a Normal Physiological Response to Mechanical Loading in Bone[J]. J Biol Chem,2016,281(42):31720-31728.
- [17] 李汉文,武衡.金帕龙对阿尔兹海默病大鼠记忆功能的改善作用及分子机制研究[J].中华神经医学杂志,2019,18(4):331-336.
- [18] Kucej M, Fermainnt CS, Yang K, et al. Mitotic Phosphorylation of TREX1 C Terminus Disrupts TREX1 Regulation of the Oligosaccharyltransferase Complex[J]. Cell Reports,2017,18(11):2600-2607.
- [19] 杨翠翠,邹学先,张丽,等.山茱萸环烯醚萜苷对冈田酸拟阿尔兹海默病细胞模型 PP2A 催化亚基 C 磷酸化及其调节酶 Src 的影响[J].药学报,2018,53(7):1036-1041.

(收稿日期:2019-09-12)

(本文编辑:张一冰)