

侧脑室注射鼠神经生长因子对阿尔茨海默病转基因模型小鼠学习能力及行为学的影响

李善华¹, 周利¹, 张霞¹, 何华琼²

作者单位:¹十堰市太和医院呼吸内科、湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442000;

²湖北医药学院基础医学院机能实验室, 湖北 十堰 442000

通信作者: 何华琼, 女, 高级实验师, 研究方向为临床药理学及病理生理学, E-mail: lishanhuajob@163.com

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子(mNGF)侧脑室注射影响阿尔茨海默病(AD)转基因模型小鼠学习记忆能力及行为学的可能机制。**方法** 将20只老年痴呆转基因小鼠(C57BL/6J)采用随机数字表法分为AD转基因模型组(AD组)和实验组,每组10只小鼠,另取老年正常C57BL/6J小鼠10只设为老年组。AD组和实验组分3次(间隔10 d)侧脑室注射mNGF,老年组注射等量0.9%氯化钠注射液。用Morris水迷宫视频跟踪分析系统进行空间探索实验;采用全细胞膜片钳记录海马CA1区诱发的群峰电位(PS)和自发性动作电位(AP);采用免疫组化法检测小鼠海马CA1区脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)表达水平;实时定量聚合酶链式反应检测海马CA1区中BDNF mRNA和NGF mRNA水平。**结果** 治疗第40天,实验组小鼠脑薄片海马回CA1区BDNF[(100.51 ± 2.27) ng/mL]和NGF[(159.85 ± 1.23) ng/mL]蛋白阳性表达及BDNF mRNA[(72.02 ± 0.98) β-actin]、NGF mRNA[(67.08 ± 1.16) β-actin]明显升高,PS[(63.02 ± 1.25) mV]和AP[(58.57 ± 0.93) mV]膜电位降低,三组间的治疗前和第40天比较均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。实验组小鼠跨越平台次数(4.29 ± 0.64)明显高于AD组和治疗前同组[(2.85 ± 0.12), (2.68 ± 0.24)]($F = 49.815, 232.391, P < 0.05$),实验组逃避潜伏期[(21.73 ± 0.54) s]较AD组[(68.59 ± 2.01) s]明显缩短,与AD组和治疗前同组比差异有统计学意义($F = 2\ 910.165, 3\ 137.281, P < 0.05$)。老年组运动轨迹主要在原平台位置,AD组则主要分散在外周,而实验组运动轨迹在两者之间。**结论** 鼠神经生长因子能促进AD转基因模型小鼠学习记忆能力,其作用机制可能与mNGF稳定海马CA1区膜电位,上调BDNF和NGF蛋白及其基因表达以营养和修复神经有关。

关键词: 鼠神经生长因子; 阿尔茨海默病转基因模型; 脑源性神经营养因子; 海马; 膜电位

Effects of intracerebroventricular injection of nerve growth factor on learning abilities and behavior of transgenic mice with Alzheimer's disease

LI Shanhua¹, ZHOU Li¹, ZHANG Xia¹, HE Huaqiong²

Author Affiliations: ¹Department of Respiratory Medicine, Taihe Hospital, The Affiliated Hospital of

Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; ²Functional Laboratory,

Basic Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: **Objective** To investigate the possible mechanism of intracerebroventricular injection of mouse nerve growth factor (mNGF) on learning and memory abilities and behavior of transgenic mouse model with Alzheimer's disease. **Methods** Twenty senile dementia transgenic mice (C57BL/6J) were randomly assigned into Alzheimer's disease transgenic model group (AD group, $n = 10$) and experimental group ($n = 10$) by using random number table method, another 10 C57BL/6J aged normal mice were assigned into elderly group as comparison. The AD group and the experimental group were injected with mNGF to the lateral ventricles of the brain for 3 times (10 days apart), while the elderly group was injected with the same amount of 0.9% sodium chloride injection as comparison. Space exploration experiment was carried out by video tracking analysis system of Morris water maze; evoked population spikes (PS) in hippocampal area CA1 and spontaneous action potentials (AP) were recorded by using whole cell patch clamp; immunohistochemistry was used to detect the expression levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in hippocampal area CA1; Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect NGF mRNA and BDNF mRNA in the hippocampal area CA1. **Results** On the 40th day of treatment, the protein-positive expressions of BDNF [(100.51 ± 2.27) ng/mL] and NGF [(159.85 ± 1.23) ng/mL] and the expressions of BDNF mRNA [(72.02 ± 0.98) β-actin] and NGF mRNA [(67.08 ± 1.16) β-actin] in hippocampal area CA1 of brain slices of the experimental group mice increased significantly, and their membrane potential of PS [(63.02 ± 1.25) mV] and AP [(58.57 ± 0.93) mV] decreased with significant differences from those before treatment and the 40th day (all

$P < 0.05$). The number of crossing plateau (4.29 ± 0.64) in the experimental group was significantly more than that before treatment and in the AD group ($2.85 \pm 0.12, 2.68 \pm 0.24$) ($F = 49.815, 232.391, P < 0.05$). The escape latency in the experimental group [(21.73 ± 0.54) s] was significantly shorter than that in the AD group [(68.59 ± 2.01) s]. There were significant differences between the experimental group and AD group and between before and after the treatment in the experimental group ($F = 2910.165, 3137.281, P < 0.05$). The trajectory of the elderly group was mainly located on the original platform, that of the AD group was mainly scattered around, and that of the experimental group was between the two. **Conclusions** The mice nerve growth factor can promote learning and memory abilities of transgenic model mice with Alzheimer's disease, whose mechanism may be related to the mNGF's nourishment and repairing of nerves by stabilizing membrane potential in hippocampal area CA1, upregulating BDNF and NGF protein and their genetic expressions.

Key words: Mouse nerve growth factor; Alzheimer's disease transgenic model; Brain derived neurotrophic factor; Hippocampus; Membrane potential

阿尔茨海默病(AD)即老年性痴呆,是老年人常见的一种中枢神经系统隐匿、进行性脑功能衰退性神经疾病。AD病人具有持续进行性的智能衰退的特点,其认知和记忆功能进行性下降,临床出现智力衰退、进行性痴呆并最终导致人格及性格完全改变,严重者生活不能自理,需要长期照顾,增加家庭负担并严重影响病人生活质量^[1]。临床研究表明,鼠神经生长因子(mNGF)具有促进受损中枢神经元生长分化作用,对受损中枢和外周神经元均有营养作用,可通过加速损伤神经纤维及轴索的再生来促进损伤神经功能的恢复^[2-3]。鉴于mNGF在临床应用治疗AD已取得了一定的疗效,但其缺乏相关的动物研究,特别是电生理结合学习记忆能力方面的研究,本实验于2017年5—8月通过侧脑室注射mNGF,采用膜片钳记录技术和国内外公认的行为学检测方法来观察和研究其治疗AD转基因模型小鼠作用,分析作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 AD转基因模型小鼠20只(C57BL/6J),老年正常C57BL/6J小鼠10只,均为雄性,体质量(20.0 ± 1.0)g,周龄为7周。动物基线资料如性别、体质量和周龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。动物均购自北京医科利昊生物科技有限公司[许可证SYXK(鄂)2017-0031]。将20只老年痴呆转基因小鼠(C57BL/6J)采用随机数字表法分为AD组和实验组,每组10只,另取10只老年正常C57BL/6J小鼠设为老年组作为对照。遵循3R原则(替代、减少、优化),实验过程中充分保证动物福利、给予动物人道关怀。动物自由饮水并饲以颗粒饲料,动物房12h交替光照,相对湿度保持在75%左右,恒温($22 \sim 24$)℃。动物处置也符合伦理学原则。

1.2 仪器与试剂 Morris水迷宫视频跟踪分析系统WMT-100(成都泰盟软件有限公司,型号:WMT-

100);鼠脑立体定位仪(上海玉研科学仪器有限公司);玻璃电极拉制仪(日本Narishige公司,型号:PP-83);膜片钳放大器(英国Campden公司,型号:Mul-ticlam p700A),振动切片机(英国Campden公司,型号:752M);注射用mNGF(厦门北小之路生物工程股份有限公司,批号:017082408);小鼠脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF);酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(南京金益柏生物科技有限公司)。

1.3 给药方法 将实验组小鼠麻醉后固定于小鼠立体定位仪,用微量注射器将20 μL注射用mNGF准确注射于侧脑室内,间隔10d注射一次,共注射3次。老年组注射等量0.9%氯化钠注射液作为对照,治疗同实验组。

1.4 海马回脑薄片的制备及全细胞膜片钳记录方法 参照文献[4],先将人工脑脊液通95% O₂ + 5% CO₂饱和并放入冰箱(4℃)备用。小鼠用断头器断头,咬骨头钳去顶骨,迅速分离出小脑组织,置于4℃ 95% O₂ + 5% CO₂饱和人工脑脊液中浸泡5min,修整海马回区域,用振动切片机切成约300~400 μm厚度的海马回脑薄片。然后在人工脑脊液中用针头分离出海马回CA1区,再孵育1h备用。参照文献[5],用Mul-ticlam p700A膜片钳放大器进行全细胞膜片钳记录海马CA1区群峰电位(PS)和自发性动作电位(AP),记录的PS和AP采用Pclamp软件分析。记录前先用PP-83控制仪拉制玻璃微电极(直径约1~2 μm),微电极用pH为7.2标准电极内液充灌30min,灌前用0.22 μm滤膜过滤后,使充灌后的微电极内封接电阻为2~6 MΩ。海马CA1区全细胞膜片钳记录在20~25℃的室温下进行,记录时将备用海马回CA1区脑薄片移入浴槽中,用恒流泵持续灌注95% O₂ + 5% CO₂混合人工脑脊液,然后推进微电极,使微电极尖端与细胞膜形成巨阻抗,封接成功后抽吸破膜

(负压破膜使电极内液与细胞内液相通)即可形成全细胞记录。

1.5 BDNF 和 NGF 蛋白检测 参照文献[6],取给药前后分离好的海马回 CA1 区脑薄片,采用免疫组化法检测脑薄片蛋白阳性表达。先将标本石蜡包埋后切片、烤干、脱蜡,滴一抗(BDNF),4℃过夜,阴性对照滴加磷酸缓冲盐(PBS)溶液。隔日后室温下复温,滴二抗工作液,37℃孵育10 min,辣根酶标记10 min;用二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,然后分化、返蓝、脱水、封片。高倍镜下随机取10个视野,各计数100个细胞,分别计算BDNF和NGF蛋白阳性表达。脑薄片SP染色后BDNF和NGF蛋白阳性为胞浆棕黄色或黄褐色。用图像分析软件统计各组平均光密度(MOD)值。

1.6 实时定量聚合酶链式反应(PCR) 取分离好的海马回 CA1 区脑薄片,一步法提取脑薄片总RNA,取1μg总RNA,用AMV反转录酶进行反转录,反转录产物PCR扩增,以β-actin为内参,检测BDNF和NGF mRNA表达。引物序列见表1。PCR反应条件为:93℃30 s,94℃3 min,64℃30 s,71℃1 min,35个循环,71℃7 min。以目的基因灰度值/β-actin灰度值之比表示BDNF和NGF mRNA的相对值^[7]。

表1 引物序列表

检测项目	引物序列	扩增产物长度/kDa
BDNF mRNA	正向引物 5'-CACTTGGCAACCACTCCTATGAT-3'	152
	反向引物 5'-ATGACTGAATCGTTGCCACCTA-3'	
NGF mRNA	正向引物 5'-CACTCTGCAACCGTGTCTGAT-3'	134
	反向引物 5'-ATCGCTCCCGTCAGTCCACTA-3'	
β-actin	正向引物 5'-TCAAGTCCCGTCCGTCCGTACT-3'	117
	反向引物 5'-ATCAGCTCACCTCCGTACGTGT-3'	

1.7 Morris 水迷宫实验 在鼠神经生长因子侧脑

室注射前和第40天进行Morris水迷宫空间探索实验,测试时随机选取四个象限中的任意一点,将小鼠头向上,面向池壁放入水中,记录小鼠60 s内穿越原平台次数,用空间探索实验来观察大鼠运行轨迹来评估大鼠学习和记忆能力(评估4次取均值)^[8]。

1.8 统计学方法 本实验统计学处理用SPSS 19.0软件处理,实验所测数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,同组治疗前后比较采用配对资料 t 检验,组间两两比较采用LSD- t 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mNGF 对小鼠脑薄片海马回 CA1 区 BDNF、NGF 蛋白阳性表达的影响 老年组治疗前后脑薄片海马回 CA1 区 BDNF、NGF 蛋白阳性表达无明显变化。治疗前,AD组和实验组小鼠BDNF、NGF均低于老年组($P < 0.05$)。治疗第40天,AD组低于老年组($P < 0.05$),实验组小鼠BDNF和NGF蛋白阳性表达则明显升高,与AD组和治疗前同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表2。

2.2 mNGF 对小鼠脑薄片海马回 CA1 区 BDNF mRNA、NGF mRNA 表达的影响 老年组治疗前后脑薄片海马回 CA1 区 BDNF mRNA、NGF mRNA无明显改变。AD组和实验组小鼠治疗前后BDNF mRNA、NGF mRNA均低于老年组($P < 0.05$)。治疗第40天,实验组BDNF mRNA、NGF mRNA表达明显提高,与AD组和治疗前同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表3。

2.3 mNGF 对小鼠全细胞膜片钳记录海马 CA1 区 PS 和 AP 结果的影响 老年组治疗前后脑薄片海马回 CA1 区 PS 和 AP 膜电位保持在正常水平,且治疗前后无明显改变。AD组小鼠治疗前后 PS 和 AP 膜电位均高于老年组($P < 0.05$)。实验组小鼠

表2 小鼠治疗前后 BDNF、NGF 蛋白阳性表达比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	BDNF/(ng/mL)			NGF/(ng/mL)		
		治疗前	治疗第40天	t 值, P 值	治疗前	治疗第40天	t 值, P 值
老年组	10	102.99 ± 1.74	102.67 ± 2.07	0.512,0.621	164.05 ± 2.86	163.00 ± 3.47	0.682,0.614
AD组	10	90.06 ± 1.72 ^a	87.31 ± 1.33 ^a	3.986,0.003	122.67 ± 1.59 ^a	120.39 ± 1.16 ^a	3.614,0.006
实验组	10	90.39 ± 0.89 ^a	100.51 ± 2.27 ^{bc}	-12.635,0.000	120.33 ± 1.42 ^a	159.85 ± 1.23 ^{bc}	-94.288,0.000
F 值		238.640	183.898		1417.557	1132.489	
P 值		0.000	0.000		0.000	0.000	

注:与老年组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前同组比较,^b $P < 0.05$;与AD组比较,^c $P < 0.05$

表3 小鼠治疗前后 BDNF mRNA、NGF mRNA 表达比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	BDNF mRNA/ β -actin			NGF mRNA/ β -actin		
		治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值	治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值
老年组	10	74.72 ± 1.16	74.55 ± 1.02	0.354, 0.731	69.22 ± 1.21	68.37 ± 0.92	2.107, 0.064
AD 组	10	50.92 ± 0.81 ^a	52.81 ± 1.48 ^a	-3.804, 0.004	58.28 ± 0.89 ^a	56.19 ± 1.50 ^a	1.019, 0.001
实验组	10	51.88 ± 1.03 ^a	72.02 ± 0.98 ^{bc}	-53.119, 0.000	57.38 ± 1.20 ^a	67.08 ± 1.16 ^{bc}	-19.379, 0.000
<i>F</i> 值		1 755.573	1 008.401		349.790	304.283	
<i>P</i> 值		0.000	0.000		0.000	0.000	

注:与老年组比较,^a*P* < 0.05;与治疗前同组比较,^b*P* < 0.05;与 AD 组比较,^c*P* < 0.05表4 小鼠治疗前后海马 CA1 区 PS 和 AP 膜电位比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	PS/mV			AP/mV		
		治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值	治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值
老年组	10	61.54 ± 0.92	61.39 ± 0.93	0.403, 0.696	57.55 ± 1.07	56.91 ± 0.83	1.762, 0.225
AD 组	10	82.89 ± 1.69 ^a	83.96 ± 1.18 ^a	-2.700, 0.024	68.47 ± 1.03 ^a	68.72 ± 0.78 ^a	9.097, 0.004
实验组	10	81.94 ± 1.04 ^a	63.02 ± 1.25 ^{bc}	46.917, 0.000	68.73 ± 1.06 ^a	58.57 ± 0.93 ^{bc}	22.544, 0.000
<i>F</i> 值		1 796.935	1 577.011		361.101	561.629	
<i>P</i> 值		0.000	0.000		0.000	0.000	

注:与老年组比较,^a*P* < 0.05;与治疗前同组比较,^b*P* < 0.05;与 AD 组比较,^c*P* < 0.05表5 小鼠治疗前后空间探索穿台次数和定位航行逃避潜伏期比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	空间探索穿台次数			定位航行逃避潜伏期/s		
		治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值	治疗前	治疗第40天	<i>t</i> 值, <i>P</i> 值
老年组	10	4.20 ± 0.21	4.47 ± 0.19	0.625, 0.081	41.76 ± 0.91	40.65 ± 2.73	0.540, 0.091
AD 组	10	2.47 ± 0.20 ^a	2.85 ± 0.12 ^a	-20.083, 0.000	69.94 ± 0.99 ^a	68.59 ± 2.01 ^a	81.394, 0.000
实验组	10	2.68 ± 0.24 ^a	4.29 ± 0.64 ^{bc}	-32.949, 0.000	70.94 ± 0.95 ^a	39.03 ± 0.54 ^{bc}	97.471, 0.000
<i>F</i> 值		49.815	232.391		2 910.165	3 137.281	
<i>P</i> 值		0.000	0.000		0.000	0.000	

注:与老年组比较,^a*P* < 0.05;与治疗前同组比较,^b*P* < 0.05;与 AD 组比较,^c*P* < 0.05

治疗前 PS 和 AP 膜电位高于老年组 (*P* < 0.05), 治疗第 40 天, PS 和 AP 膜电位降低, 与 AD 组和治疗前同组比差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。具体数据见表 4。

2.4 mNGF 对小鼠 Morris 水迷宫测试结果的影响 在定位航行试验中, 老年组治疗第 40 天游泳次数和逃避潜伏期与治疗前同组比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗前, AD 组和实验组的逃避潜伏期均较老年组明显延长 (*P* < 0.05)。但治疗第 40 天, 实验组逃避潜伏期较 AD 组明显缩短, 与 AD 组和治疗前同组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。在空间探索试验中, 各组在撤去平台 60 s 后, AD 组和实验组治疗前小鼠跨越平台次数比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗第 40 天, 实验组小鼠跨越平台次数明显高于 AD 型组 (*P* < 0.05), 老年组

运动轨迹主要在原平台位置, AD 组则主要分散在外周, 而实验组运动轨迹在两者之间。具体数据见表 5。

3 讨论

mNGF 是从大鼠颌下腺提取的一类蛋白质, 研究表明, mNGF 可改善丙烯胺和己二酮致小鼠中毒性周围神经病肢体运动障碍, 可提高受损神经—肌肉动作电位幅度、缩短动作电位潜伏期, 对中毒性周围神经病具有保护作用, 可促进损伤神经功能恢复^[9]。本实验通过侧脑室直接注射 mNGF, 减少影响吸收各环节, 观察其对 AD 转基因模型小鼠学习记忆能力及行为学的影响, 分析可能机制。

在本实验, 实验组小鼠分 3 次 (间隔 10 d) 侧脑室注射 mNGF 进行干预性治疗, AD 组和老年组同时间点注射等量 0.9% 氯化钠注射液对照。在治疗

前和治疗第 40 天用 Morris 水迷宫视频跟踪分析系统进行定位航行和空间探索实验;采用全细胞膜片钳记录海马 CA1 区诱发的 PS 和 AP 膜电位;采用免疫组化法检测小鼠海马区脑组织 BDNF 和 NGF 及其基因表达水平。结果显示实验组以上各指标均优于 AD 组,提示侧脑室直接注射 mNGF 可改善 AD 小鼠学习记忆能力。

NGF 是最早发现的神经营养因子,主要通过递质乙酰胆碱(Ach)发挥对神经纤维的修复和再生作用,对感觉神经元、多巴胺能神经元、交感神经元和运动神经元等均具有促进存活及保护作用^[10-11]。BDNF 广泛存在于神经系统中的一类蛋白质,尤以海马区含量最为丰富,BDNF 对正常神经元的分化、发育、成熟及受损神经元的修复均有促进作用,而大脑海马区与学习记忆能力密切相关^[12-13]。因此,研究 mNGF 对 NGF 和 BDNF 有重要意义。本实验中,实验组小鼠脑薄片海马回 CA1 区 BDNF 和 NGF 蛋白阳性表达及 BDNF mRNA、NGF mRNA 明显升高,提示侧脑室直接注射 mNGF 可显著地调控海马回 CA1 区中的 BDNF 和 NGF 蛋白阳性表达及 BDNF mRNA、NGF mRNA 的表达,保护及修复受损的神经元细胞。实验中我们还观察到老年组治疗前后脑薄片海马回 CA1 区 PS 和 AP 电位保持在相对正常水平,且治疗前后无明显改变。AD 组小鼠治疗前后 PS 和 AP 膜电位均高于老年组($P < 0.05$)。实验组小鼠治疗前 PS 和 AP 膜电位高于老年组($P < 0.05$),治疗第 40 天,PS 和 AP 膜电位降低,与 AD 组和治疗前同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示 AD 转基因模型小鼠中枢神经系统存在持续性退化性损伤,AD 组小鼠脑薄片海马回 CA1 区 PS 和 AP 膜电位高于对照的老年组,这可能是多巴胺能神经元或胆碱能神经元损伤造成膜电位升高。当侧脑室直接注射 mNGF 后,mNGF 可能发挥了抗胆碱酯酶作用,使神经元突触 Ach 恢复至正常水平,受损神经元异常升高的膜电位得以恢复,从而减轻异常膜电位对神经元持续性或伤害性刺激,使受损的神经元得以修复。实验组小鼠跨越平台次数明显高于 AD 型组,但低于老年组,老年组运动轨迹主要在原平台位置,AD 组则主要分散在外周,而实验组运动轨迹在两者之间。这说明海马回 CA1 区 BDNF 和 NGF 蛋白阳性表达及 BDNF mRNA、NGF mRNA 高表达可改善 AD 小鼠学习记忆能力和行为学,而 mNGF 可促进其合成、营养和修复受损神经元^[14]。

综上所述,mNGF 能促进 AD 转基因模型小鼠学习记忆能力,这对改善其行为学起到促进作用。其作用机制可能与调控海马回 CA1 区中的 BDNF 和 NGF 蛋白阳性表达及 BDNF mRNA、NGF mRNA 的表达密切相关。同时,mNGF 也可能通过影响胆碱能神经突触释放神经递质 Ach,抑制异常膜电位来减轻神经功能损伤和退化,促进 AD 转基因模型小鼠脑能量的代谢,修复和营养受损中枢神经来改善 AD 转基因模型小鼠学习和认知功能。

参考文献

- [1] 栾梅,贺传沙,治成. 阿尔茨海默病病人生存质量及照料者负担分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(4):500-502,505.
- [2] 张金花,王文忠. 鼠神经生长因子治疗中、重度老年痴呆的疗效比较[J]. 海南医学,2014,25(7):959-961.
- [3] 吴瑞,董治燕,李海军. 鼠神经生长因子联合依达拉奉治疗脑出血的临床效果及对神经功能的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(5):145-148.
- [4] 徐祖才,陈恒胜,刘靓,等. 膜片钳技术在成年大鼠海马脑片应用的初步研究[J]. 重庆医科大学学报,2012,37(9):799-801.
- [5] 笱玉兰,罗利俊,陈国华,等. 改良的适用于膜片钳研究的大鼠海马神经元急性分离法[J]. 中国康复,2010,25(6):416-418.
- [6] 王炜,赵海霞. 注射用鼠神经生长因子对大鼠缺血脑组织神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国药物与临床,2017,17(2):171-174.
- [7] 戴勤学,王均炉,潘媛媛,等. 人参皂苷 Rb₁ 预处理对急性束缚性应激大鼠海马组织脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):82-84.
- [8] 熊顺华,王燕,郭青平,等. 侧脑室注射吡咯喹啉酮对大鼠学习记忆的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(2):266-268.
- [9] 刘强,刘清君,鱼涛,等. 神经生长因子对 2,5-己二酮中毒大鼠周围神经损伤的治疗作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2005,19(1):39-43.
- [10] 龙大宏,冷水龙,姚志彬,等. 神经生长因子对老年痴呆鼠学习记忆能力的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2001,10(1):4-6.
- [11] 黎彬如,毕桂南. 神经生长因子与神经可塑性[J]. 国际脑血管病杂志,2006,14(4):294-297.
- [12] MA HY, YU B, KONG L, et al. Neural stem cells over-expressing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stimulate synaptic protein expression and promote functional recovery following transplantation in rat model of traumatic brain injury[J]. Neurochem Res, 2012,37(1):69-83.
- [13] 何国永,黄海威,邓哲治,等. 鼠神经生长因子对全脑照射大鼠空间认知功能的修复作用[J]. 中华医学杂志,2016,96(19):1530-1534.
- [14] 黄志敏,唐兰芬. 鼠神经生长因子在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用[J]. 实用药物与临床,2012,15(6):332-334.

(收稿日期:2017-10-14,修回日期:2017-11-03)