

脂质代谢与器官损害

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.06.005

姜黄素对慢性脑血流灌注不足老龄鼠三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、血清高密度脂蛋白和总胆固醇的影响

田茗源,王林辉,滕志朋,王 晨,李 昱

(重庆医科大学基础医学院病理学教研室、重庆医科大学神经科学中心、重庆市神经生物学重点实验室,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨姜黄素(Curcumin)对脑血流灌注不足老龄鼠海马组织 CA1 区三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达及血清中总胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)的影响。方法:采用双侧颈总动脉永久性结扎模型制备慢性脑缺血模型,老龄鼠随机分为正常对照组、药物治疗组、单纯缺血组、假手术组,药物治疗组又分为高剂量组(姜黄素 100 mg/kg)和低剂量组(姜黄素 50 mg/kg),治疗组于术后 24 h 开始用姜黄素每日腹腔注射,给药连续 30 d。采用苏木素-伊红染色观察大鼠海马 CA1 区锥体细胞形态学改变,采用生化方法检测血清 HDL 和 TC 水平,采用免疫组织化学染色方法分析大鼠海马组织 ABCA1 蛋白表达情况。结果:苏木素-伊红染色显示,与假手术组和正常对照组相比,单纯缺血组的海马 CA1 区的锥体细胞发生变性,部分神经元溶解消失。而药物治疗组 CA1 区未见明显缺血性改变,与正常对照组和假手术组相比,单纯缺血组的血清 HDL 和 TC 明显降低($P<0.05$)。与单纯缺血组相比,药物治疗组脑血流灌注不足老龄鼠血清 HDL、TC 水平明显升高($P<0.05$)。免疫组化结果表明:与单纯缺血组相比,药物治疗组海马 CA1 区锥体细胞 ABCA1 的表达水平明显升高($P<0.05$)。结论:姜黄素可以通过提高 ABCA1 的表达从而改善慢性脑血流灌注不足导致的海马 CA1 区损伤,并提高药物治疗组血清 HDL 和 TC 水平。这为血管性痴呆的治疗提供新的实验依据。

【关键词】姜黄素;脑血流灌注不足;高密度脂蛋白;三磷酸腺苷结合盒转运体 A1;胆固醇

【中国图书分类号】R743

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-25

Effect of Curcumin on ABCA1, serum high density lipoprotein and total cholesterol in chronic cerebral hypoperfusion aging rats

TIAN Mingyuan, WANG Linhui, TENG Zhipeng, WANG Chen, LI Yu

(Department of Pathology, College of Basic Medicine, Institute of Neuroscience, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of Curcumin on expressions of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) in CA1 region of hippocampus and serum high density lipoprotein (HDL) and total cholesterol (TC) in rats induced by permanent bilateral common carotid artery ligation (2VO). **Methods:** The model of aging rats with cerebral hypoperfusion was successfully constructed by persistent bilateral common carotid artery ligation (2VO). Animals were divided into following groups randomly: 2VO+Curcumin 100 mg/kg group, 2VO+ Curcumin 50 mg/kg group, 2VO group, sham-operated group, normal control group. Low doses of Curcumin (50 mg/kg) or high doses of Curcumin (100 mg/kg) were dissolved in DMSO. Curcumin groups received intraperitoneal injection of DMSO solution of Curcumin. The other animals received same volume of normal DMSO after surgery. Each group was injected once daily for 30 d. **Results:** The hematoxylin-eosin staining showed that significant decreases of pyramidal neurons and nissle bodies were observed in CA1 region of 2VO group, compared with those in sham-operated group and normal group. No obvious ischemia change was found in CA1 region of hippocampus in Curcumin groups. Serum HDL and TG levels were statistically higher in Curcumin groups than in 2VO group ($P<0.05$). Immunohistochemical staining results showed that expression of ABCA1 was dramatically higher in Curcumin groups than in 2VO group ($P<0.05$). **Conclusions:** Our findings suggest that Curcumin has protective effect on impaired CA1 region of hippocampus and can apparently increase serum HDL and TC through up-regulating expression of ABCA1 in Curcumin groups rat, which is hoped to provide new experimental data for the treatment of vascular dementia.

【Key words】Curcumin; cerebral hypoperfusion; high density lipoprotein; ATP binding cassette transporter A1; cholesterol

作者介绍:田茗源(1985-),男,硕士,

研究方向:神经病理学。

通信作者:李 昱,女,教授,Email:liy100@163.com。

基金项目:重庆市第 2 批高等学校优秀人才支持计划资助项目(编

号:渝教人[2010] 59 号)。

随着人口老龄化进程的发展,痴呆逐渐成为严重威胁老年人健康的主要疾病。痴呆主要分为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)和混合性痴呆,而 VaD 已成为继 AD 后的第 2 大痴呆类型^[1]。

慢性脑血流灌注不足被认为是 AD 和 VaD 等疾病的共同病理过程^[2,3]。研究表明:慢性脑血流灌注不足可以引起永久性神经元丢失和引起认知功能障碍^[4,5]。因此慢性脑血流灌注不足为构建 AD 和 VaD 动物模型提供了可能性。很多研究表明双侧颈总动脉结扎术可以导致慢性脑血流灌注不足,从而可以构建以认知功能障碍和永久性神经元丢失为特征的 AD 和 VaD 的动物模型^[6,7]。

胆固醇是神经元细胞膜和髓磷脂中的主要脂质成分,对维持大脑正常功能起着极其重要的作用,脑内的胆固醇不依靠血液循环中的脂质在大脑内独立合成^[8]。大脑中合成的胆固醇需要维持在一个相对恒定的水平,脑内胆固醇代谢紊乱会导致多种神经变性疾病的发生,如 AD、帕金森病、Huntington 舞蹈病等^[9]。Ehrlich 等^[10]研究也发现脑内胆固醇紊乱在 VaD 的发病过程中也扮演着重要作用。

近年研究发现,三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 跨膜转运胆固醇体系在脑内胆固醇代谢中起着重要作用^[11]。ABCA1 属于调节细胞和组织胆固醇平衡的 ABC 转运体超家族成员的一员,通过其跨膜通道将不同的脂质分子从细胞内转运到细胞外,从而保护脑内胆固醇的代谢平衡^[12]。脑内过多的胆固醇和磷脂通过 ABCA1 介导流出,与载脂蛋白(Apolipoprotein AI, apo AI)共同形成 β -HDL,进而在血清高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)的成熟中发挥重要作用^[13]。

姜黄素(Curcumin)是一种从植物姜黄的根茎中提取的萃取物,为黄色粉末状混合物。姜黄素具有抗炎、抗氧化反应、降低胆固醇等作用,已被证实对 AD、迟发型运动障碍、重型抑郁等神经系统疾病发挥神经保护作用^[14]。姜黄素可以改善急性脑缺血引起的不良生物学效应已经明确^[15,16]。慢性脑血流灌注不足可以引起大脑年龄性改变^[4,5],姜黄素是否可以改善这一变化?在该过程中胆固醇发挥怎样的作用?目前尚无报道。

因此,本实验拟采用双侧颈总动脉结扎构建脑血流灌注不足的模型,研究姜黄素对脑血流灌注不足老龄大鼠海马组织 CA1 区 ABCA1 的表达及血

清中总胆固醇(Total cholesterol, TC)、HDL 的影响,从而为 VaD 的治疗提供新的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性 Sprague-Dawley 老年鼠(470 ± 20) g,由重庆医科大学实验动物中心提供,每笼 5 只饲养于 SPF 级动物房。温度保持在(25 ± 1) °C,每日早上 8:00 至晚上 8:00 给予光照,且给予充分的水和食物。姜黄素及二甲基亚砜(DMSO)均购自美国 Sigma 公司,鼠单克隆抗体 ABCA1 (Abcam, Hong Kong Ltd, ab66217, 1:200);SP 免疫组化试剂盒和浓缩型 DAB 试剂均购自北京康为试剂公司。

1.2 动物模型的建立

将大鼠用水合氯醛溶液(浓度 3.5%),按 0.35 mg/g 剂量将其麻醉,颈部备皮并消毒,沿颈部正中切开皮肤,钝性分离动脉鞘、迷走神经后,暴露双侧颈总动脉,用双重手术缝线结扎动脉血管,单纯间断缝合皮肤,对皮,酒精消毒;假手术组只分离双侧颈总动脉而不结扎,其余过程与手术组过程相同。手术后将大鼠放于笼中,待其清醒后放至笼中正常饲养。

1.3 动物分组药物处理

动物随机分为:药物治疗组、单纯缺血组、假手术组、正常对照组,药物治疗组又分为高剂量组(100 mg 姜黄素)和低剂量组(50 mg 姜黄素)治疗组。于术后 24 h 开始腹腔注射,姜黄素以 100 mg/kg 和 50 mg/kg 的剂量给予。假手术组、单纯缺血组、正常对照组用等量的 DMSO 腹腔灌注。共持续 30 d。

1.4 免疫组化染色

1.4.1 灌注和切片 将大鼠用 3.5%水合氯醛(0.35 mg/g)腹腔注射麻醉,快速剪开腹壁,暴露出心脏和主动脉弓。用剪刀剪开大鼠腹部,暴露其心脏。将心尖剪开一小口,插入灌注机针头并在右心 3 耳处剪开一小口,此时将灌注机打开,注入 PBS(1×)约 300 ml,当右心耳流出的液体为无色、透明液体时,停止灌注 PBS,并注入 4%的多聚甲醛约 200~300 ml。当肝脏变硬、变白、四肢僵硬后,停止灌注。迅速断头取脑,将脑组织放入盛有 4%多聚甲醛的瓶中。常规石蜡包埋切片(厚度约 4 μ m),用于免疫组化染色。

1.4.2 免疫组化染色 选指定的阳性片在同一条件下作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。采用常规 SP 免疫组化染色法,具体操作按说明书染色步骤进行,苏木素复染,中性树胶封片,光学显微镜观察着色反应。

1.5 HE 染色

将组织切片经二甲苯脱蜡、梯度酒精脱水→将切片放入苏木素染料中浸泡 15 min→用自来水冲洗 3 min→再将切片放入 1%盐酸酒精中浸泡 10 s→用自来水或流动水冲洗 2 min→将切片放入促蓝液中浸泡 25 s→再用自来水冲洗 15 min→换伊红染色 10 min→梯度酒精脱水、二甲苯脱蜡→中性树胶封片。

1.6 HDL、TC 检测方法

大鼠术前禁食禁饮 12 h,麻醉大鼠后,用注射器从大鼠

心尖部进针,缓慢匀速抽取血液 5 ml 到促凝管中,室温静置 30 min 后放入低速离心机中 3 000 × g 离心 10 min,取上清液 50 μl,用美国 Dimension RXL 全自动生化分析仪检测,结果用 mmol/L 表示。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对各组数据进行方差齐性检验,所有数据均用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,对多个样本均数间的两两比较采用多因素方差分析,进行 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组老年大鼠血清 TC、HDL 含量

结果提示:与正常对照组和假手术组相比,单纯缺血组老年鼠的血清 HDL 水平明显降低 (P 分别为 0.003、0.006)。与单纯缺血组相比,药物治疗组(高剂量组和低剂量组)的老龄鼠血清 HDL 水平明显升高 (P 分别为 0.002、0.009)。单纯缺血组老龄鼠血清 TC 水平明显低于正常对照组和假手术组 (P 分别为 0.018、0.04),药物治疗组(高剂量和低剂量)的老龄鼠血清 TC 与单纯缺血组相比明显升高 (P 分别为 0.003、0.034)(表 1)。

表 1 各组老鼠血清 HDL 和 TC 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Variation of serum HDL and TC levels in each groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TC	HDL(nmol/L)
药物治疗组(高剂量)	2.198 ± 0.674*	1.15 ± 0.35 *
药物治疗组(低剂量)	1.893 ± 0.389*	1.11 ± 0.21 *
单纯缺血组	1.004 ± 0.464**	0.57 ± 0.23**
假手术组	1.687 ± 0.514	1.04 ± 0.20
正常对照组	1.807 ± 0.219	1.09 ± 0.13

注:与假手术组相比,**, $P < 0.05$;与单纯缺血组相比,*, $P < 0.05$

2.2 姜黄素减轻慢性脑血流灌注不足引发的病理学改变

如图 1 所示,单纯缺血组的海马 CA1 区的形态学发生改变:海马锥体细胞变性,部分神经元缺失,细胞排列不规则,而药物治疗组在海马 CA1 区锥体细胞未见明显缺血性损伤所致形态变化。

2.3 ABCA1 蛋白在各组大鼠海马 CA1 区表达情况

免疫组化结果表明:与正常对照组和假手术组相比,单纯缺血组海马神经元中 ABCA1 的表达明显降低 ($P < 0.05$),与单纯缺血组相比,药物治疗组海马神经元中 ABCA1 的表达明显增强 ($P < 0.05$)(图 2A、B)。

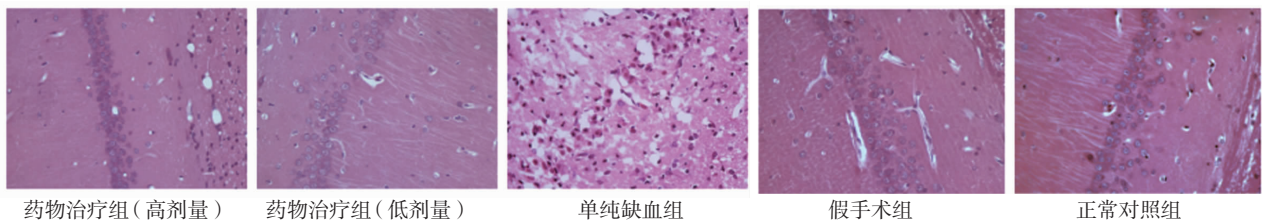
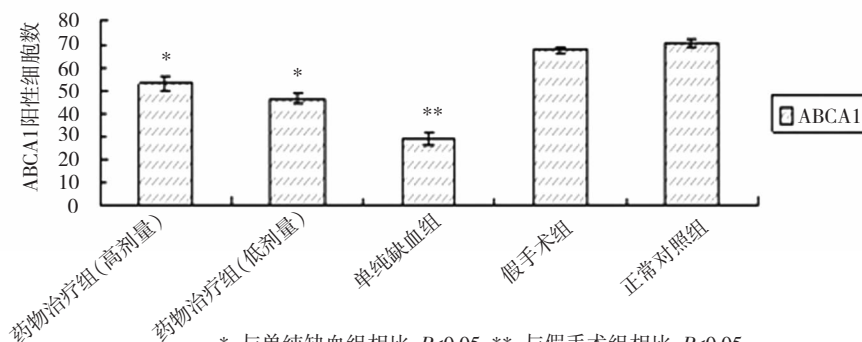


图 1 姜黄素对慢性脑血流灌注不足海马 CA1 区锥体细胞形态学改变的影响 (HE 染色, 400 ×)

Fig.1 Effect of Curcumin on morphological changes of pyramidal cell in CA1 region of hippocampus (HE staining, 400 ×)



A. 各组老龄鼠海马组织中 ABCA1 的阳性表达情况(免疫组化染色, 400 ×)



*: 与单纯缺血组相比, $P < 0.05$; **: 与假手术组相比, $P < 0.05$

B. 各组老龄鼠海马组织中 ABCA1 的阳性细胞数 ($\bar{x} \pm s$, 400 ×)

图 2 各组老龄鼠海马组织中 ABCA1 的表达情况

Fig.2 Expression of ABCA1 in hippocampus of aging rats in each group

3 讨 论

胆固醇为细胞膜性结构不可缺少的成分,调控着细胞膜的脂质结构和流动性,在维持细胞完整性和特殊功能性方面起着重要作用。脑内的胆固醇是组成神经元细胞膜和轴突髓鞘的重要成分,由于血脑屏障的存在,脑组织无法直接从血液系统中获取胆固醇,大脑中胆固醇主要由星形胶质细胞和神经元合成,且大脑为全身胆固醇含量最高的器官。每 1 g 大脑组织中含有 20 mg 胆固醇,虽然大脑的重量约占体重的 2%,但其内胆固醇的含量却高达人体 TC 含量的 25%^[17]。脑中胆固醇的含量需维持在一定的水平,过多的胆固醇对细胞有毒副作用。由于胆固醇不能自身降解,故脑内胆固醇常需要多种途径代谢。其中通过 ABC 跨膜转运体系直接将胆固醇从神经细胞内排出细胞外是防止细胞内胆固醇过高的重要机制^[18]。

研究表明 ABCA1 跨膜转运体系在维持细胞内外胆固醇平衡中起着重要作用^[11]。ABCA1 属于调节细胞和组织胆固醇平衡的 ABC 转运体系超家族成员的一员。它们通常利用 ATP 功能来转运与脂质有关的各种分子通过生物膜。神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞均可以合成 ABCA1,经 ABCA1 介导转出的胆固醇和 apo AI 形成 HDL,进一步转运至肝生成胆汁而完成胆固醇的代谢。ABCA1 可以通过其跨膜通道将不同的脂质如胆固醇和磷脂等从细胞内转运到细胞外,在维持脑内胆固醇平衡起着重要作用^[12]。

近年来研究发现,ABCA1 跨膜转运体系在 AD 发病过程中关系密切,脑内胆固醇水平过高会导致 A β 的沉积,从而加快 AD 的发病进程^[19]。而 Wahle 等也发现 ABCA1 缺失会导致 A β 的过量沉积^[20],使用 LXR 激动剂后,能通过上调 ABCA1 的表达增加脑内胆固醇的排出,减少 A β 的生成从而缓解 AD 的发病进程。因此,ABCA1 可能成为治疗 AD 新的药物靶点。由于 AD 和 VaD 存在很多共同的发病机理,因而 ABCA1 也可能成为治疗 VaD 新的药物靶点。目前用于研究治疗 VaD 的药物众多,常因毒副作用过大或价格过高而被迫放弃,而副作用较小、价格相对低廉的纯天然提取物越来越引起重视。

目前已经证实姜黄素可以改善急性脑缺血引起的脑损伤^[16]以及阿尔茨海默病等引起的神经变性反应^[14]。同时也有研究表明姜黄素可以上调 LXR- α 和

ABCA1 的表达以促进脂肪细胞中胆固醇的排出^[21]。

本实验采用双侧颈总动脉结扎术构建慢性脑血流灌注不足的动物模型。大量证据表明:脑血管相关性疾病是 AD 和 VaD 的主要高风险病理因素^[22,23]。众所周知,海马 CA1 区在认知和记忆功能中扮演着重要的作用,且对缺血损伤高度敏感,海马锥体神经元和胆碱能神经元的丢失可导致痴呆。本实验用 HE 染色显示:单纯缺血组海马锥体细胞发生变性,部分神经元溶解消失。药物治疗组明显减轻海马 CA1 区锥体细胞的形态学改变。这是我们首次发现姜黄素可以改善慢性脑血流灌注不足导致的海马 CA1 区损伤。

近年来胆固醇代谢紊乱在神经变性疾病的作用逐渐引起重视。血清 HDL 在防止动脉硬化中的保护作用已经被广泛证实,HDL 能通过胆固醇逆向转运途径将外周组织中过多的胆固醇摄入至肝脏,随后在胆固醇 7 α -羟化酶等的作用下变成胆汁排除体外,使得血液循环中的胆固醇水平下降。近年来越来越多的研究表明 HDL 在大脑的病理生理过程中扮演着重要角色^[24,25]。

Lewis 等^[26]发现同时表达 APP、PS1、apo AI 的转基因小鼠血清 HDL 明显高于只表达 APP、PS1 的转基因小鼠,同时前者在行为学实验中的表现更接近正常老龄鼠的表现,而后者则有空间和学习障碍的表现。本实验检测了各组老龄鼠血清 HDL 和 TC 的含量。发现与假手术组和正常对照组对比,单纯缺血组血清 HDL 和 TC 的含量明显降低;与单纯缺血组比较,药物治疗组的 HDL 和 TC 含量明显升高,表明姜黄素对慢性脑血流灌注不足具有保护作用,且姜黄素上调了血清 HDL 和 TC 的水平($P<0.05$)。

正常情况下,脑内多余的胆固醇可以通过 ABCA1 跨膜转运体系被排出到细胞外,经 ABCA1 介导转出的胆固醇和 apo AI 形成 HDL,从而携带外周组织中过多的胆固醇随血液系统转运至肝脏,随后在胆固醇 7 α -羟化酶等的作用下变成胆汁排除体外。利用免疫组化的方法检测各组老龄鼠海马组织中 ABCA1 蛋白的表达,发现与正常组和假手术组相比,单纯缺血中海马神经元的 ABCA1 表达降低。姜黄素处理后海马神经元 ABCA1 表达水平较单纯缺血组明显增强。由于单纯缺血组中血清 TC 和 HDL 较低而药物治疗组血清 TC 和 HDL 含量升高,提示姜黄素增加了慢性脑血流灌注不足老鼠血清 HDL 和 TC 含量,且激活了 ABCA1 跨膜胆固醇转运体系。这是我

们首次发现在慢性脑血流灌注不足老龄鼠中,姜黄素可以激活 ABCA1 跨膜胆固醇转运。

综上所述,本实验表明姜黄素可能通过激活 ABCA1 胆固醇跨膜转运体促进脑内胆固醇的排出,明显改善慢性脑血流灌注不足引发的脑损伤。本实验结果为姜黄素防治 VaD 提供了新的实验依据,从而为防止 VaD 寻找新的药物靶标提供新策略。

参 考 文 献

- [1] Winter Y, Korchounov A, Bertschi N E, et al. Depression in elderly patients with alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life[J]. *Neurosci Rural Pract*, 2011, 2(1):27-32.
- [2] Lee J S, Im D S, An Y S, et al. Chronic cerebral hypoperfusion in a mouse model of Alzheimer's disease; an additional contributing factor of cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 489(2):84-88.
- [3] Brown W R, Thore C R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1):56-74.
- [4] Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, et al. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models[J]. *Neurol Sci*, 2002, 203:263-266.
- [5] Cechetti F, Pagnussat A S, Worm P V, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1):109-116.
- [6] Farkas E, Luiten P G, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat; a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1):162-180.
- [7] Cechetti F, Worm P V, Pereira L O, et al. The modified 2VO ischemia protocol causes cognitive impairment similar to that induced by the standard method, but with a better survival rate[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(12):1178-1183.
- [8] Dietschy J M, Turley S D. Cholesterol metabolism in the brain[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(2):105-112.
- [9] Korade Z, Kenworthy A K. Lipid rafts, cholesterol, and the brain[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8):1265-1273.
- [10] Ehrlich D, Pirchl M, Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats[J]. *Neuroscience*, 2012, 205:154-166.
- [11] Saint-Pol J, Vandenhaute E, Boucau M C, et al. Brain Pericytes ABCA1 expression mediates cholesterol efflux but not cellular amyloid-beta peptide accumulation[J]. *Alzheimers Dis*, 2012. [Epub ahead of print] doi:10.3233/JAD-2012-112090.
- [12] Wahrle S E, Jiang H, Parsadanian M, et al. ABCA1 is required for normal central nervous system ApoE levels and for lipidation of astrocyte-secreted apoE[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(39):40987-40993.
- [13] Repa J J, Li H, Frank-Cannon T C, et al. Liver X receptor activation enhances cholesterol loss from the brain, decreases neuroinflammation, and increases survival of the NPC1 mouse[J]. *Neurosci*, 2007, 27(52):14470-14480.
- [14] Kulkarni S K, Adhir. An overview of curcumin in neurological disorders[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2010, 72(2):149-154.
- [15] Dohare P, Garg P, Sharma U, et al. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil; in rat embolic stroke model[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8:55.
- [16] Awad A S. Effect of combined treatment with curcumin and candesartan on ischemic brain damage in mice[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(6):541-548.
- [17] Vaya J, Schipper H M. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease[J]. *Neurochem*, 2007, 102(6):1727-1737.
- [18] Fan J, Donkin J, Wellington C. Greasing the wheels of abeta clearance in Alzheimer's disease: the role of lipids and apolipoprotein E[J]. *Biofactors*, 2009, 35(3):239-248.
- [19] Puglielli L, Tanzi R E, Kovacs D M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(4):345-351.
- [20] Wahrle S E, Jiang H, Parsadanian M, et al. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Biol Chem*, 2005, 280(52):43236-43242.
- [21] Dong S Z, Zhao S P, Wu Z H, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2):281-285.
- [22] Enciu A M, Constantinescu S N, Popescu L M, et al. Neurobiology of vascular dementia[J]. *Aging Res*, 2011. [Epub ahead of print] doi:10.4061/2011/401604.
- [23] Murray I V, Proza J F, Sohrabji F, et al. Vascular and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: a review[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(7):772-782.
- [24] Mahmood A, Sharif M A, Khan M N, et al. Comparison of serum lipid profile in ischaemic and haemorrhagic stroke[J]. *Coll Physicians Surg Pak*, 2010, 20(5):317-320.
- [25] Gillum R F, Obisesan T O. High-density lipoprotein cholesterol, cognitive function and mortality in a U.S. national cohort[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:26.
- [26] Lewis T L, Cao D, Lu H, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *Biol Chem*, 2010, 285(47):36958-36968.

(责任编辑:冉明会)