

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.02.003

姜黄素对 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元 SR-B I 和 ABCA1 表达的影响

孙洁芸, 李 丹, 滕志朋, 田茗源, 张 雄, 李 昱

(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、重庆医科大学基础医学院病理教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察姜黄素对 β -淀粉样前体蛋白 swe 基因/早老蛋白 1dE9 基因 (APP^{swe}/PSEN1dE9) 双转基因小鼠海马神经元 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B I) 和三磷酸腺苷结合盒 A1 (ATP-binding cassette transporter, ABCA1) 表达的影响, 探讨姜黄素在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 防治中的机制。**方法:**将 10 只 6 月龄的 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠随机分为对照组和姜黄素饲喂组, 每组 5 只。姜黄素饲喂组每天饲喂 500 ppm 姜黄素, 6 个月后采用免疫组化法检测小鼠海马神经元 SR-B I 和 ABCA1 表达的变化。**结果:**与对照组相比, 姜黄素饲喂组小鼠海马神经元 ABCA1 表达明显增加 ($t=-10.805, P=0.000$), 但 2 组小鼠海马神经元中均未见 SR-B I 表达。**结论:**姜黄素能提高 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元 ABCA1 的表达, 而 SR-B I 在神经元中未见表达。

【关键词】姜黄素; β -淀粉样前体蛋白 swe 基因/早老蛋白 1dE9 基因双转基因小鼠; 海马; B 类 I 型清道夫受体; 三磷酸腺苷结合盒 A1

【中图分类号】R282.71; R749.1⁺6; R965**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-02-27Effects of curcumin on the expression of SR-B I and ABCA1 in neurons of hippocampus of APP^{swe}/PSEN1dE9 double transgenic mice

Sun Jieyun, Li Dan, Teng Zhipeng, Tian Mingyuan, Zhang Xiong, Li Yu

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of curcumin on expression of scavenger receptor class B type I (SR-B I) and ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) in neurons of hippocampus of APP^{swe}/PSEN1dE9 double transgenic mice and to investigate the mechanism of curcumin in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Methods:** Ten six-month-old APP^{swe}/PSEN1dE9 double transgenic mice were randomly divided into control group and curcumin group. Each group had 5 mice. Mice in curcumin group were fed curcumin 500 ppm every day. Six months later, changes of the expression of SR-B I and ABCA1 in neurons of hippocampus

作者介绍: 孙洁芸, Email: 183803433@qq.com,

研究方向: 神经病理学。

通信作者: 李 昱, Email: liyu100@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81271426、30973154、81100948)。

were detected by immunohistochemistry. **Results:** Expression of ABCA1 in neurons of hippocampus of mice in curcumin group was increased significantly compared with that of control group ($t=-10.805, P=0.000$) while expression of SR-B I was not detected in both groups. **Conclusions:** Curcumin can induce expres-

689.

[14] Sofroniew MV. Reactive astrocytes in neural repair and protection [J]. *Neuroscientist*, 2005, 11(5): 400-407.

[15] Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH, et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice [J]. *Neuron*, 1999, 23(2): 297-308.

[16] Vargas MR, Johnson DA, Sirkis DW, et al. Nrf2 activation in astrocytes protects against neurodegeneration in mouse models of familial

amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(50): 13574-13581.

[17] Koistinaho M, Lin S, Wu X, et al. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid- β peptides [J]. *Nat Med*, 2004, 10(7): 719-726.

[18] Zador Z, Stiver S, Wang V, et al. Role of aquaporin-4 in cerebral edema and stroke [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(190): 159-170.

[19] Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death [J]. *Curr Mol Med*, 2004, 4(2): 193-205.

(责任编辑: 唐秋姗)

sion of ABCA1 in neurons of hippocampus of APP^{swe}/PSEN1dE9 double transgenic mice while expressions of SR-B I can not be detected in neurons.

【Key words】curcumin; APP^{swe}/PSEN1dE9 double transgenic mice; hippocampus; scavenger receptor class B type I; ATP-binding cassette transporter 1

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统的进行性神经退行性病变, 以记忆能力减退、认知功能障碍及行为异常为特征^[1], 但其病因尚不清楚。胆固醇是组成神经细胞膜和髓鞘的重要成分之一, 有研究报道 AD 时胆固醇的合成和排出障碍, 神经元内持续的高胆固醇水平将促进 AD 的发生和发展^[2]。神经元 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B I) 跨膜转运体系和三磷酸腺苷结合盒 A1 (ATP-binding cassette transporter 1, ABCA1) 跨膜转运体系是体内主要的 2 个荷脂细胞胆固醇流出跨膜体系, 在转运胆固醇的过程中发挥着重要作用^[3-4]。研究表明, 从姜科植物根茎中提取的化学物质姜黄素对 AD 有防治作用^[5-6], 同时姜黄素还具有降低胆固醇^[7]和促进细胞内胆固醇外流的作用^[8], 但深入机制均不明了。本实验通过观察应用姜黄素前后 β -淀粉样前体蛋白 swe 基因/早老蛋白 1dE9 基因 (APP^{swe}/PSEN1dE9) 双转基因小鼠海马神经元 SR-B I 及 ABCA1 表达的变化, 为姜黄素防治 AD 提供更加充实的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

0.5% 苏木精染液由重庆医科大学临床病理诊断中心提供; 姜黄素购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 鼠抗 SR-B I 单克隆抗体和鼠抗 ABCA1 单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司; SP 免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购自北京康为世纪公司。

1.2 实验动物

APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠 [B6C3-Tg (APP^{swe}, PSEN1dE9)85Dbo/J] 购于南京大学模式动物研究所 [动物许可证号: SCXK (苏) 2010-0111], 并成功繁殖和基因型鉴定。选取 6 月龄的 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠共 10 只, 并随机分为对照组和姜黄素饲喂组, 每组各 5 只。姜黄素饲喂组每日饲喂 500 ppm 姜黄素, 饲喂 6 个月。所有小鼠均饲养于 24℃~25℃, 40%~70% 湿度的房间, 给予 12 h 光照、12 h 黑暗饲养, 自由摄食和饮水。实验中所涉及的动物均得到重庆医科大学动物委员会认可。

1.3 取材及标本制备

每组小鼠各 5 只, 用 3.5% 水合氯醛 (350 mg/kg) 腹腔麻醉小鼠, 暴露心脏, 从左心室注入磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) (0.01 mol/L, pH7.4), 同时剪开右心耳使血液流出, 灌注 30 ml PBS 缓冲液后再灌注约 50 ml 的 4% 多聚甲醛溶液, 随后完整取出小鼠大脑, 并于 4% 多聚甲醛溶液中固定过夜。将固定后的小鼠大脑从视交叉处向后切成约 3 mm 厚的薄片, 经梯度酒精脱水、二甲苯透明、浸蜡、石蜡包埋后, 用振动显微切片机上对脑片行冠状切片, 约 5 μ m 厚, 并裱于经多聚赖氨酸处理的载玻片上, 置于 50℃ 的烤箱中烘烤 24 h 后用于后续实验。

1.4 小鼠海马 SR-B I 和 ABCA1 表达的检测

采用免疫组化法, 按照 SP 免疫组化试剂盒说明书进行染色: 小鼠大脑切片经二甲苯和梯度酒精脱蜡后, 于柠檬酸盐溶液 (0.01 mol/L) 中微波修复 20 min 以暴露抗原, 再放入 3% 过氧化氢溶液中 15 min 以灭活内源性过氧化物酶, 经正常山羊血清封闭液封闭 20 min 后分别加入鼠抗 SR-B I 单克隆抗体和鼠抗 ABCA1 单克隆抗体 (均为 1:200 稀释), 4℃ 过夜。第 2 天于 37℃ 复温 1 h 后, 加入生物素标记的羊抗兔 IgG 并于 37℃ 孵育 30 min, 加入生物素标记的链霉亲和素并于 37℃ 孵育 30 min, 最后加入 0.05% DAB 显色, 0.5% 苏木精复染, 经梯度酒精脱水、二甲苯透明处理后用中性树脂封片, 光学显微镜下观察。SR-B I 和 ABCA1 阳性细胞均为细胞膜出现棕黄色颗粒。在每张玻片的海马区, 于高倍镜下 (400 $\times$) 随机选取 5 个视野计数阳性细胞, 取平均值。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组数据符合正态分布和方差齐性, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SR-B I 在 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元中的表达

免疫组化结果显示, 对照组和姜黄素饲喂组小鼠海马神经元 SR-B I 蛋白均未见表达。见图 1。

2.2 ABCA1 在 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元中的表达

免疫组化结果显示, 与对照组相比, 姜黄素饲喂组小鼠海马神经元中 ABCA1 蛋白的表达明显增强, 见图 2。对照组小鼠海马 ABCA1 阳性的神经元数为 (65.60 $\pm$ 4.68) 个, 姜黄

素饲喂组小鼠海马 ABCA1 阳性的神经元数为 (78.40 ± 3.63) 个。统计结果显示,与对照组相比,姜黄素饲喂组小鼠海马中 ABCA1 阳性的神经元明显增多,差异具有统计学意义 ($t=-10.805, P=0.000$),见表 1。

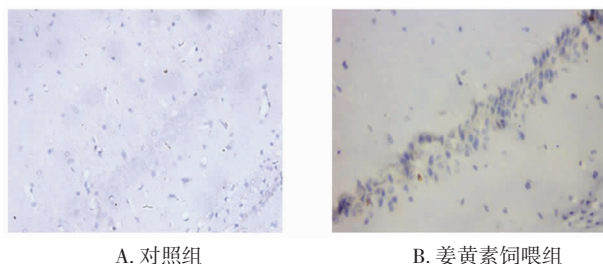


图 1 APPswe/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元中 SR-B I 蛋白的表达

Fig.1 Protein expression of SR-B I protein in neurons of hippocampus of APPswe/PSEN1dE9 double transgenic mice

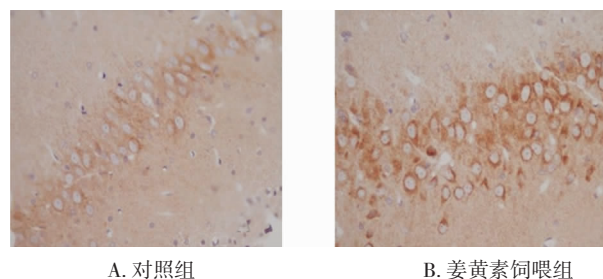


图 2 APPswe/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元中 ABCA1 蛋白的表达

Fig.2 Protein expression of ABCA1 in neurons of hippocampus of APPswe/PSEN1dE9 double transgenic mice

表 1 APPswe/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马中 ABCA1 阳性的神经元数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Number of positive ABCA1 neurons in hippocampus of APPswe/PSEN1dE9 double transgenic mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	神经元数 (个)
对照组	5	65.60 ± 4.68
姜黄素饲喂组	5	78.40 ± 3.63^a

注:a,与对照组比较, $P=0.000$

3 讨论

AD的病因和发病机制至今尚不清楚,目前相关的发病机制有多种假说,如 β -淀粉样蛋白(β amyloid protein, A β)级联学说、基因突变学说和氧化应激学说等,脂质代谢异常学说也是其中之一。正常情况下大脑中的胆固醇均来自自身合成,其在脑中的合成、储存、转运和排出维持着动态平衡,对神经可塑性的形成和维持以及行使各种生理生化功能

有重要作用^[9]。星形胶质细胞和神经细胞都可以合成胆固醇,虽然大多数突触生成所需的胆固醇主要来自星形胶质细胞,但最终要运送到神经元^[10]。过高的胆固醇水平对细胞有毒性作用,但胆固醇不能自身降解,需经多种途径代谢。研究报道脑内胆固醇有多条代谢途径,如生成 24S-羟胆固醇后经血脑屏障进入血液循环^[11],通过跨膜胆固醇转运体系将胆固醇转出细胞外^[10],以及催化生成胆固醇酯储存于细胞内^[12]等。在以上途径中,通过跨膜胆固醇转运体系,如 SR-B I 跨膜转运体系和 ABCA1 跨膜转运体系,将胆固醇转出细胞外是重要的防护机制,可以保护细胞免受胆固醇增高引起的损伤^[13-14]。

SR-B I 是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)受体,不仅介导胆固醇酯从脂蛋白选择性摄取到肝脏和类固醇生成组织,还介导胆固醇从细胞流出到 HDL^[3]。SR-B I 跨膜转运体系在多种细胞的胆固醇转运中发挥作用。Ji 等^[15]研究报道 SR-B I 能够通过调节巨噬细胞胆固醇流出而在动脉粥样硬化中发挥保护作用。Feng 等^[16]研究发现,SR-B I 在获得性免疫中可能通过调控淋巴细胞增殖、细胞因子生成和 HDL 功能来维持体内淋巴细胞的平衡水平,而 SR-B I 的降低和缺失将导致淋巴细胞水平失衡和自身免疫疾病。但是,SR-B I 跨膜转运体系在神经元胆固醇外流中可能并不发挥关键作用。Kim 等^[4]研究报道,在原代培养的神经元和 5 种神经细胞系中均未检测到 SR-B I 的表达。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1) 直接参与神经元排出胆固醇的过程,而 Thanopoulou 等^[17]研究报道 SR-B I 降低或缺失并不影响脑中 apoA1 的表达水平。

近年研究发现,肝 X 受体(liver X receptor, LXR)和 ABCA1 跨膜转运胆固醇体系在维持神经细胞内外胆固醇平衡中发挥重要作用,并密切参与 A β 淀粉样蛋白的转运、沉积和老年斑的形成^[14]。LXR,特别是 LXR 激动剂能够减少淀粉样蛋白沉积、脂质聚积和老年斑的形成。Riddell 等^[17]研究报道,LXR 激动剂能够减少 AD 小鼠海马 A β 42 的沉积并改善其记忆力。ABCA1 是 LXRs 直接调控的目标基因及其顺式因子之一^[18]。结合到细胞表面的 apoA1 与经 ABCA1 转运出的游离胆固醇和磷脂结合,形成新生的 HDL,从而构成 ABCA1 跨膜转运体系^[19]。Lewis 等^[20]报道,血浆中的 apoA1/HDL 水平对于 AD 病人的认知功能有保护作用。Suzanne 等^[21]研究发现,脑

内过表达的 ABCA1 能够减少 AD 小鼠脑内的淀粉样沉积物。而 Donkin 等^[22]也报道,ABCA1 能够介导 LXR 激动剂对 AD 小鼠的改善认知和减少淀粉样蛋白沉积作用。以上研究表明,ABCA1 胆固醇跨膜转运体系与 AD 密切相关。

APP/PS1 双转基因鼠是近年来公认的理想 AD 动物模型之一^[23]。APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠是 APP/PS1 双转基因鼠的一种,能较好地模拟 AD 的病理学和行为学变化^[24]。Gallagher 等^[25]发现 9 月龄的 APP/PS1 双转基因小鼠存在学习记忆能力下降和脑内 A β 聚积的现象。刘英等^[26]研究报道此模型鼠在 17 周龄时大脑皮质即出现老年斑。Hoxha E 等^[27]研究发现 8 月龄的 APP/PS1 双转基因小鼠小鼠脑内出现突触丢失等变化。

姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的植物化合物,具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基和降低胆固醇等作用。多项研究表明,姜黄素对 AD 具有防治作用。Ono 等^[6]研究报道,姜黄素能够干扰脑内 A β 的纤维化和沉积。Calcul 等^[28]发现姜黄素具有清除脑内聚积 tau 蛋白的作用。Begum 等^[29]研究报道姜黄素具有对抗 AD 神经炎症的作用。Lim 等^[30]研究发现,姜黄素能够减轻 AD 脑内的氧化应激损伤。另外,本课题组也在体外实验中发现,在 APP 转染的细胞中,姜黄素一方面可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 A β 的生成^[5],另一方面也可以通过抑制介导 PS1 激活的 GSK-3 β 从而减少 A β 的生成^[31]。

本实验观察到,在姜黄素饲喂前后,APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠大脑海马神经元中 SR-B I 蛋白均未见表达,进一步证实 SR-B I 在神经元的胆固醇外流中可能不发挥主要作用。在每日饲喂 500 ppm 姜黄素 6 个月后,APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马表达 ABCA1 蛋白的神经元数量明显增加,提示姜黄素促进神经元内胆固醇的流出,可能不是通过 SR-B I 跨膜转运胆固醇体系,而是 ABCA1 跨膜转运胆固醇体系完成的。

多项研究提示姜黄素可能通过 ABCA1 跨膜转运胆固醇体系发挥对疾病症状的改善作用。Dong 等^[8]研究报道姜黄素能够通过调节 PPAR γ -LXR-ABCA1 跨膜转运体系影响脂肪细胞的胆固醇流出。Bachmeier 等^[32]研究发现,在对姜黄素抵抗的 M14 黑色素瘤细胞中存在 ABCA1 过表达的现象。Lee 等^[33]报道抵抗素能够通过蛋白酶复合体介导加强蛋白

质降解,下调 ABCA1 表达,从而促进巨噬细胞的生成。本课题组也发现,在慢性脑血流灌注不足老年大鼠模型中,姜黄素通过激活 LXR/RXR-ABCA1-apoA1 跨膜转运胆固醇体系促进脑内胆固醇排出,从而改善慢性脑血流灌注不足引起的认知障碍^[34]。

本实验结果表明,姜黄素能增加 APP^{swe}/PSEN1dE9 双转基因小鼠海马神经元 ABCA1 的表达,而 SR-B I 在姜黄素治疗前后的神经元中均未见表达,提示姜黄素可能通过 ABCA1 跨膜转运胆固醇体系促进神经元内胆固醇流出。但是,目前姜黄素治疗 AD 的机制尚不清楚,姜黄素通过 ABCA1 跨膜转运胆固醇体系调节脑内胆固醇水平的深入机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(3): 137-152.
- [2] Walsh DM, Teplow DB. Alzheimer's disease and the amyloid β -protein[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2012, 107: 101-124.
- [3] Thanopoulou K, Fragkouli A, Stylianopoulou F, et al. Scavenger receptor class B type I (SR-B I) regulates perivascular macrophages and modifies amyloid pathology in an Alzheimer mouse model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(48): 20816-20821.
- [4] Kim WS, Rahmanto AS, Kamili A, et al. Role of ABCG1 and ABCA1 in regulation of neuronal cholesterol efflux to apolipoprotein E discs and suppression of amyloid- β peptide generation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(5): 2851-2861.
- [5] 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.
- [6] Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(6): 742-750.
- [7] Peschel D, Koerting R, Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(2): 113-119.
- [8] Dong SZ, Zhao SP, Wu ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 358(1-2): 281-285.
- [9] Vaya J, Schipper HM. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease[J]. J Neurochem, 2007, 102(6): 1727-1737.
- [10] Pfrieger FW, Ungerer N. Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes[J]. Prog Lipid Res, 2011, 50(4): 357-371.
- [11] Björkhem I, Cedazo-Minguez A, Leoni V, et al. Oxysterols and neurodegenerative diseases[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(3): 171-179.
- [12] Knight BL. ATP-binding cassette transporter A1: regulation of

- cholesterol efflux[J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(Pt 1): 124–127.
- [13] 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.
- [14] Koldamova R, Lefterov I. Role of LXR and ABCA1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease—implications for a new therapeutic approach[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4(2): 171–178.
- [15] Ji A, Meyer JM, Cai L, et al. Scavenger receptor SR-B I in macrophage lipid metabolism[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 106–112.
- [16] Feng H, Guo L, Wang D, et al. Deficiency of scavenger receptor BI leads to impaired lymphocyte homeostasis and autoimmune disorders in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2543–2551.
- [17] Riddell DR, Zhou H, Comery TA, et al. The LXR agonist TO901317 selectively lowers hippocampal Abeta42 and improves memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(4): 621–628.
- [18] Pagler TA, Rhode S, Neuhofer A, et al. SR-B I-mediated high density lipoprotein (HDL) endocytosis leads to HDL resecretion facilitating cholesterol efflux[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 11193–11204.
- [19] Shibata N, Glass C K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(s1): 277–281.
- [20] Lewis TL, 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.
- [21] Suzanne EW, Hong J, Maia P, et al. Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 671–682.
- [22] Donkin JJ, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, et al. ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(44): 34144–34154.
- [23] Ramos-Rodriguez JJ, Pacheco-Herrero M, Thyssen D, et al. Rapid β -Amyloid Deposition and Cognitive Impairment After Cholinergic Denervation in APP/PS1 Mice[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(4): 272–285.
- [24] Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice[J]. *Science*, 1996, 274(5284): 99–102.
- [25] Gallagher JJ, Minogue AM, Lynch MA. Impaired performance of female APP/PS1 mice in the Morris water maze is coupled with increased A β accumulation and microglial activation[J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(1): 33–41.
- [26] 刘英, 高璐, 马丽香, 等. APP/PS1 双转基因小鼠大脑皮质老年斑的病变对其学习记忆能力的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2007, 23(3): 225–231.
- [27] Hoxha E, Boda E, Montarolo F, et al. Excitability and synaptic alterations in the cerebellum of APP/PS1 mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34726.
- [28] Calcul L, Zhang B, Jinwal UK, et al. Natural products as a rich source of tau-targeting drugs for Alzheimer's disease[J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(13): 1751–1761.
- [29] Begum AN, Jones MR, Lim GP, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(1): 196–208.
- [30] Lim GP, Chu T, Yang F, et al. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(21): 8370–8377.
- [31] Xiong Z, Hongmei Z, Lu S, et al. Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce β -amyloid production in a model of Alzheimer's Disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(5): 1101–1108.
- [32] Bachmeier BE, Iancu CM, Killian PH. Overexpression of the ATP binding cassette gene ABCA1 determines resistance to Curcumin in M14 melanoma cells[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 129.
- [33] Lee TS, Lin CY, Tsai JY, et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages[J]. *Life Sci*, 2009, 84(3–4): 97–104.
- [34] 田茗源, 王林辉, 滕志朋, 等. 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[J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(6): 489–493.

(责任编辑: 冉明会)

《重庆医科大学学报》
邮发代号: 78-132