

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000575

大麻素 HU-210 对 APP/PS 转基因小鼠学习记忆
及脑内老年斑的影响骆世芳¹, 汪克建¹, 龙志敏¹, 杜烨鸿¹, 贺桂琼¹, 姜 蓉²

(重庆医科大学 1. 神经科学研究中心; 2. 干细胞与组织工程研究室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究大麻素 HU-210 对 APP/PS 转基因小鼠空间学习记忆能力和脑组织中老年斑表达变化的影响。**方法:**3.5 月龄 APP/PS 转基因小鼠随机分为 HU-210 处理组和生理盐水对照组, 每组 10 只, 用大麻素 HU-210[100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$]和等量生理盐水分别腹腔注射 1 个月。应用 Morris 水迷宫和恐惧实验检测各组小鼠学习记忆能力的变化; 采用免疫组化染色以观察小鼠脑内老年斑的变化。**结果:**水迷宫实验显示, 与对照组相比, HU-210 处理组小鼠找到平台的潜伏期及搜索路程显著缩短; HU-210 处理组小鼠穿越平台次数(5.40 ± 1.52)明显高于对照组小鼠(1.60 ± 1.14 , $P < 0.01$); 恐惧实验显示, 电击后 HU-210 处理组小鼠出现 Freeze 次数(电击后即刻: 38.30 ± 15.16 ; 电击后 24 h: 99.89 ± 5.71)明显高于生理盐水对照组(电击后即刻: 17.84 ± 5.33 ; 电击后 24 h: 56.00 ± 4.78 , $P < 0.01$)。免疫组化显示, 与对照组(3.90 ± 2.51)相比, HU-210 处理组小鼠脑内老年斑数量(9.70 ± 5.67)明显减少($P < 0.05$)。**结论:**在老年斑形成初期使用大麻素可明显减少痴呆模型小鼠脑内老年斑的形成, 从而改善痴呆模型小鼠的认知功能。

【关键词】大麻素; APP/PS1 转基因小鼠; 学习记忆; 老年斑**【中图分类号】**R285.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-11-11Effect of cannabinoids HU-210 on senile plaques and learning and memory
of APP/PS1 double transgenic miceLuo Shifang¹, Wang Kejian¹, Long Zhimin¹, Du Yehong¹, He Guiqiong¹, Jiang Rong²

(1. Institute of Neuroscience; 2. Institute of Stem Cells and Tissue Engineering, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To examine whether HU-210 affects spatial learning and memory ability and senile plaques formation in APP/PS1 double transgenic mice. **Methods:** APP/PS1 double transgenic mice aged 3.5 months were randomly divided into HU-210 treated and saline-treated groups ($n=10$). HU-210 (100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$) and the same amount of saline were peritoneally injected into APP/PS1 mice for one month. Morris water maze and fear conditioning tests were used to assess the learning and memory abilities of animals. Immunohistochemical staining was applied to exam senile plaques in the brain of APP/PS1 mice. **Results:** The water maze test showed that HU-210-treated mice took shorter latency and swam a shorter distance to reach the platform than saline-treated controls. HU-210-treated mice had significantly more platform-passing times (5.40 ± 1.52) in the correct quadrant of pool in the probe trial than that of controls (1.60 ± 1.14 , $P < 0.01$). Fear conditioning test showed that HU-210 mice had more freeze times (right after shock: 38.30 ± 15.16 ; 24 h post-shock: 99.89 ± 5.71) than that of controls (right after shock: 17.84 ± 5.33 ; 24 h post-shock: 56.00 ± 4.78 , $P < 0.01$) after electrical shock. Immunohistochemical staining showed that the number of senile plaques in the brain of HU-210-treated mice was notably decreased (control: 3.90 ± 2.51 vs. HU-210: 9.70 ± 5.67 , $P < 0.05$). **Conclusion:** Treatment with HU-210 at early stage can

significantly decrease senile plaques formation, which in turn improve the learning and memory abilities of APP/PS1 double transgenic mice.

【Key words】cannabinoids; APP/PS1 transgenic mice; learning and memory; senile plaques

作者介绍: 骆世芳, Email: luoshifang@126.com,

研究方向: 神经生物学。

通信作者: 姜 蓉, Email: 1293309723@qq.com。

基金项目: 教育部“新世纪优秀人才”支持计划资助项目(编号: NCET-11-1084); 重庆市教委课题资助项目(编号: KJ130317); 重庆市渝中区科委科技资助项目(编号: 20130132)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150320.2145.006.html>

(2015-03-20)

随着全球步入老龄化社会,老年痴呆患者人数逐年递增。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种发生于老年期前后的慢性神经系统退行性疾病,是引起痴呆的最常见原因。该病以进行性学习记忆减退和认知功能障碍为主要临床特征。因其病因及发病机制尚未明确,至今尚无特效的治疗措施^[1]。AD 脑的典型病理特征之一是细胞外 β 淀粉样蛋白 (amyloid β peptide, A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaques, SP)。A β 具有神经毒性,不仅直接损伤神经元,同时引起脑组织的氧化应激、炎症等级联反应。因此,探寻能有效减少老年斑形成并具有抗炎、抗氧化等作用的多靶向药物可能为 AD 的有效防治带来希望。大麻在医药上已经应用了数千年,其活性物被称为大麻素 (Cannabinoids)。研究表明大麻素有抗炎、镇痛、抗氧化等作用。近期许多实验表明,当神经元受到损伤时,大麻素能够发挥神经保护作用^[2-3]。但大麻素是否对 AD 具有防治效果尚无报道。因此,本文拟采用公认的较理想的 AD 模型小鼠-APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠,从行为学、形态学角度初步研究大麻素 HU-210 对 AD 模型小鼠的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 3.5 月龄雄性 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠,购自中国医学科学院实验动物研究所。

1.1.2 药品与试剂 大麻素 HU-210(由加拿大不列颠哥伦比亚大学脑研究中心馈赠);鼠抗单克隆抗体 4G8 (Signet Laboratories, Dedham, MA, USA);山羊抗小鼠二抗工作液 (碧云天)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与处理 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠 20 只,随机分为 HU-210 治疗组、生理盐水对照组,每组 10 只小鼠。分笼喂养于光照/黑暗为 12 h/12 h 的恒温环境,自由摄食和饮水。HU-210 处理组小鼠给予 100 μ g/(kg·次)HU-210 腹腔注射,另一组注射等量生理盐水作对照。每天上午固定时间给药,持续 1 个月,并记录小鼠的体重变化,正常组不做任何处理。本研究符合作者所在单位实验动物伦理委员会所定制的伦理学标准。

1.2.2 Morris 水迷宫 检测小鼠空间学习记忆能力。Morris 水迷宫装置由直径 120 cm、高 50 cm 圆形水池及直径为 9 cm 的站台(由透明塑料制成)组成。水池 4 面有鲜明的图标,室内所有标志在实验期内保持不变。水温维持在(25.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C。

水池分为 4 个象限,每个象限池壁标明 E、S、W、N 4 个入水点。平台有 5 个放置点:水池中心及 4 个象限中心。整个实验过程历时 6 d。第 1 天为可视平台实验:平台露出水面 1 cm,平台放在 1 个象限的中央,并在其正中放 1 面醒目的旗子,以便小鼠发现平台。通过摄像跟踪系统记录实验过程中小鼠的运动行为,包括在 60 s 内找到平台的时间(逃避潜伏期)及所经过的路程。当小鼠爬到平台上或到达 60 s 时,即停止实验。如果小鼠在 60 s 内未找到平台,则由实验者用棍子牵引其到平台上,让小鼠停留 10 s。第 2~6 天隐蔽平台实验,液面高出站台 0.5 cm,每天训练 4 次,每次间隔 2 h。隐蔽平台实验结束后立即进行空间探索实验,将平台撤出,在同一入水点将小鼠面朝池壁放入水中,使小鼠在池内搜索平台 60 s,记录小鼠穿越原平台位置的次数。

1.2.3 恐惧实验 在水迷宫实验结束 2 d 后进行,检测小鼠条件性学习记忆能力。每组选择 5 只小鼠进行该实验。利用计算机记录系统自动记录小鼠受电击前后的运动及 Freeze (静止不动)的次数。预先设定电击小鼠的强度(5 mA)及持续的时间(3 s)。第 1 天:每只小鼠的总测试时间为 300 s。将小鼠放入铁笼,同时按下计算机测试程序中的“开始”按钮,待时间显示 180 s 时按下“电击”按钮,以电击小鼠,持续 3 s,之后小鼠继续待在笼中直至时间显示 300 s,按下“结束”按钮。第 2 天:与第 1 天测试方法相同,但整个过程不电击小鼠。整个实验结束后,利用 Freeze view 软件,分析在电击后的瞬间及电击后 24 h 各组小鼠 Freeze 的次数,并作统计学分析。

1.2.4 免疫组织化学实验 检测小鼠脑内老年斑的变化。小鼠在行为学实验结束后,经 2%水合氯醛麻醉,断头,冰上取脑。将脑组织放入 10%福尔马林固定 72 h,蔗糖溶液梯度脱水,待组织块沉底后,用恒冷切片机连续冠状切片,片厚 10 μ m。切片入 88%甲酸,室温处理 15 min,1 $\times$ PBS 漂洗 5 min $\times$ 3 次,5%正常山羊血清室温封闭 60 min;后加入鼠抗 A β 抗体 4G8(浓度:1:500),4 $^{\circ}$ C 孵育 48 h,阴性对照用 0.01 mol/L PBS 代替一抗工作液。1 $\times$ PBST 漂洗 10 min $\times$ 3 次,加入羊抗小鼠二抗工作液,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,1 $\times$ PBS 漂洗 10 min $\times$ 3 次,DAB 显色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,封片后光镜下采集图像并观察。

1.3 数据分析

采用 Prism 5.0 统计软件分析实验数据,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,经过正态分布检验后对实验数据进行两独立样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠空间学习记忆能力的改变

HU-210 处理 APP/PS1 双转基因小鼠 1 个月以后,应用 Morris 水迷宫和恐惧实验检测各组小鼠空间学习记忆能力

的改变,结果显示 HU-210 能明显改善痴呆模型小鼠的认知功能。

2.1.1 可视平台实验 2 组小鼠找到平台的平均潜伏期和搜索的平均路径无统计学差异($P>0.05$)(表 1)。

表 1 可视平台实验 2 组小鼠的逃避潜伏期(s)及经过路程(m)比较表($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab.1 Comparison of escape latency(s) and pathlength(m) between two groups under visible platform test($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	鼠数(n)	逃避潜伏期(s)	经过路程(m)
对照组	10	39.13 ± 11.31	6.25 ± 3.53
HU-210处理组	10	37.48 ± 10.91	6.01 ± 2.95
<i>t</i> 值		0.465	0.190
<i>P</i> 值		0.649	0.852

2.1.2 隐蔽平台实验 在 5 d 的隐蔽平台实验中,2 组小鼠找到平台的潜伏期与所经路程随着游泳次数增多而呈现下降趋势(表 2、表 3)。与对照组相比,HU-210 处理组小鼠找到平台的潜伏期及搜索路程明显缩短($P<0.05$)。

2.1.3 空间探索实验 在探索实验中 HU-210 处理组小鼠的运动轨迹主要集中于相应平台位置,而对照组小鼠多沿池壁及远离相应平台位置运动。60 s 内 HU-210 处理组小鼠穿

越平台次数为(5.40 ± 1.16)次,明显高于对照组的($1.67 \pm 1.14, P=0.017$)。

2.1.4 恐惧实验 电击小鼠后的瞬间 2 组小鼠均出现“Freeze”现象;电击后 24 h,2 组小鼠 Freeze 次数均明显提高(表 4)。统计分析结果显示,无论在电击后瞬时或电击后 24 h,HU-210 处理组小鼠出现 Freeze 次数均明显高于生理盐水对照组($P<0.01$)。这表明 HU-210 可明显提高小鼠对痛刺激的记忆能力。

2.2 HU-210 处理后 APP/PS1 双转基因小鼠脑内老年斑的改变

2 组小鼠脑内均出现 4G8 阳性斑块(图 1),提示 2 组小鼠脑内神经元外都有 A β 沉积。取 2 组小鼠不同部位的 10 张脑片进行阳性斑块计数,结果发现生理盐水对照组小鼠脑内 4G8 阳性斑块数量较多(9.70 ± 5.67);HU-210 处理组小鼠脑内斑块数量(3.90 ± 2.51)明显减少。2 组小鼠脑内老年斑数量的差异具有统计学意义($t=2.78, P=0.037$)。从斑块核心的致密程度看,对照组小鼠脑内 4G8 阳性斑块的核心非常致密,染色深,而 HU-210 处理组小鼠脑内阳性斑块的核心较疏松,染色较浅。测定斑块的平均灰度值(对照组: 884.32 ± 80.33 ;HU-210 组: 571.14 ± 96.92),结果发现 HU-210 处理后阳性斑块核心的致密程度明显降低($t=7.945, P=0.001$)。

表 2 隐蔽平台实验 2 组小鼠找到平台的平均潜伏期(s)的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab.2 Comparison of escape latency between two groups under hidden platform test($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	鼠数	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
对照组	10	47.99 ± 1.46	46.72 ± 2.19	42.19 ± 1.29	39.91 ± 2.35	39.94 ± 1.62
HU-210处理组	10	47.07 ± 1.08	41.68 ± 1.83 ^a	34.18 ± 1.13 ^a	26.28 ± 2.00 ^b	23.01 ± 1.43 ^b
<i>t</i> 值		0.145	2.655	4.523	9.519	4.656
<i>P</i> 值		0.891	0.045	0.006	0.000	0.006

注:与生理盐水对照组相比,a, $P<0.05$,b, $P<0.01$

表 3 隐蔽平台实验 2 组小鼠找到平台经过路程(m)的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab.3 Comparison of pathlengths between two groups under hidden platform test($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	鼠数	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
对照组	10	6.94 ± 0.64	6.34 ± 0.08	5.24 ± 0.37	5.14 ± 0.10	4.92 ± 0.29
HU-210处理组	10	7.27 ± 0.26	5.74 ± 0.09 ^a	4.09 ± 0.41 ^b	3.06 ± 0.24 ^b	2.78 ± 0.56 ^b
<i>t</i> 值		1.064	2.777	8.394	10.960	6.769
<i>P</i> 值		0.336	0.039	0.000	0.000	0.001

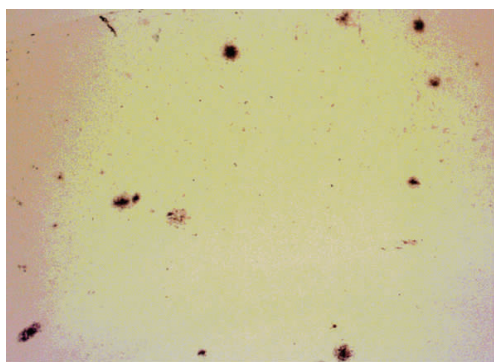
注:与生理盐水对照组相比,a, $P<0.05$,b, $P<0.01$

表 4 恐惧实验中 2 组小鼠 Freeze 次数的比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

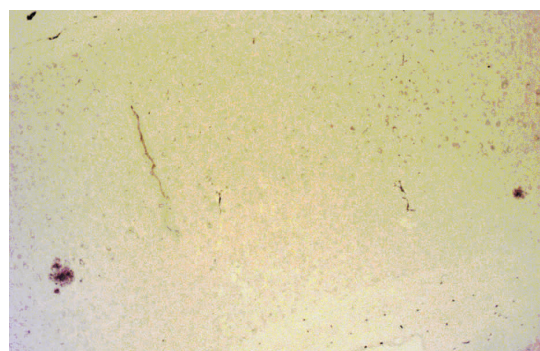
Tab.4 Comparison of numbers of freeze between two groups under fear conditioning test($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	鼠数(n)	电击后瞬间	电击后 24 h
对照组	10	17.84 ± 5.33	38.30 ± 15.16
HU-210处理组	10	56.00 ± 4.78 ^a	99.89 ± 5.71 ^a
<i>P</i> 值		0.006	0.002

注:a,与生理盐水对照组相比, $P<0.01$



A. 生理盐水对照组



B. HU-210 处理组免疫组化(100×)

图 1 2 组小鼠脑组织老年斑的比较

Fig.1 Comparison on the expression of senile plaques in the brain between two groups

3 讨论

AD 是一发病机制复杂且缺乏特异治疗手段的神经系统变性疾病,其最主要的临床表现是进行性的学习记忆能力(尤其是近期记忆)下降。AD 的病程长,治疗费用昂贵,给家庭和社会带来沉重的经济负担。但目前临床上抗 AD 的药物以改善症状类为主,尚缺乏有效的针对病理特征的药物。

目前“ $A\beta$ 假说”被广泛地接受为 AD 最主要的发病机理,即 $A\beta$ 是 AD 发病进程的中心机制,其在特定脑区内聚集,引发相应的神经毒性作用,造成神经元死亡,从而导致了 AD 的发生。 $A\beta$ 是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶相继水解产生,早老素(presenilin, PS)是 γ -分泌酶的催化活性中心。已有研究表明,APP 和 PS 的突变是引起家族性 AD 最主要的原因。

本实验所采用的双重转基因 AD 模型小鼠携带有突变 APP(APP695^{Swe})和 PS1(PSEN1 Δ 9),能够很好的模拟 AD 患者脑内的主要病理过程,是目前研究 AD 发病机制及筛选 AD 药物的理想动物模型。该类型小鼠在 3 月龄开始出现行为学改变,3~4 个月时在脑内可见典型的老年斑结构。因此,本实验选择在老年斑形成初期开始使用大麻素处理小鼠。

大麻因其具有强烈的抗炎症效应,在医药上已经应用了数千年,主要用于治疗疟疾、便秘和风湿病。大麻素是大麻的活性物。在 20 世纪 80 年代后

期发现了内源性的大麻素类系统,在体内存在 2 种大麻素受体 CB1 和 CB2^[4]。大麻素 HU-210 是 1 种功能性的无精神兴奋作用的人工合成大麻物质,与大麻中的四氢大麻醇很相似,对 CB1 受体和 CB2 受体具有高亲和性,为典型的 CB1 和 CB2 受体非选择性激动剂,在体内可发挥较长时间的药理作用^[5]。CB1 受体广泛分布于神经系统,在神经元和各种胶质细胞中均有高表达,推测大麻素通过调节神经递质而参与了对记忆、认知和运动控制的调节^[6-8]。近年来研究发现 CB2 受体可能在神经损伤中发挥一定的作用^[6,9]。

Molina-Holgado 等的实验^[10]显示:大麻素 HU-210 可显著降低神经性毒剂造成大鼠皮质神经元的死亡,且这种神经保护效应是通过共同作用 CB1 受体和 CB2 受体而介导的。Jiang 等^[11]在大麻素 HU-210 处理过的大鼠大脑海马区域检测出新生的神经元。此外,研究发现 HU-210 可发挥抗氧化及神经保护作用,减轻糖尿病模型鼠中的神经元凋亡和认知损害,改善脑功能;同时可抵消高糖刺激对 PC12 细胞造成的氧化应激,减少细胞死亡^[12]。大量的体内、体外实验都证实了 CB 受体在神经系统中的保护作用^[13-14]。本实验应用 HU-210 处理 AD 转基因模型小鼠,旨在探讨其是否对 AD 发挥保护作用。

在 Morris 水迷宫定位航行实验中发现:HU-210 治疗组和对照组小鼠在可视平台试验中找到平台的平均潜伏期及搜索的距离无统计学差异,提示 HU-210 对 APP/PS 转基因小鼠的活动能力无明显影响;在隐蔽平台实验中, HU-210 治疗组小鼠每

天找到平台的平均潜伏期及搜索的距离随着游泳次数的增加降低,与对照组比较有统计学差别;在空间探索实验中,HU-210 治疗组小鼠穿越原相应平台的次数明显超过正常对照组;恐惧实验中,HU-210 注射组小鼠在电击后瞬间或电击后 24 h Freeze 的次数明显多于对照组。以上结果表明 HU-210 治疗组小鼠的空间学习记忆能力得到显著改善,这一结果提示给予 HU-210 可改善 AD 模型小鼠的空间学习和记忆能力,具有神经保护作用。免疫组化实验结果显示,HU-210 处理组小鼠脑内老年斑的数量和阳性斑块核心的致密程度明显降低,与其行为学的变化相吻合。

本实验研究结果提示,大麻素 HU-210 可延缓与 AD 有关的学习、记忆的丧失。关于大麻素 HU-210 改善 AD 小鼠学习和记忆力的作用机制,推测主要是以下 2 个途径的作用:一是通过促进痴呆小鼠脑内尤其是海马内神经元再生,改善基底前脑的隔-海马通路、Meynert 基底核-大脑皮质通路(该 2 通路参与学习和空间记忆的形成和调制),从而提高痴呆小鼠的学习和记忆能力;二是通过抑制 A β 对小胶质细胞的激活作用,减少炎症介质细胞因子如 TNF、IL-6 等的分泌、减少氧化应激和氧自由基形成,从而在一定程度上减轻神经元的损害、减少 A β 的沉积和老年斑的形成,提高认知功能。后续实验将对此进行深入的研究。

综上所述,大麻素 HU-210 可明显改善 AD 模型鼠行为学的障碍,提高 AD 模型鼠空间学习、记忆的能力,且明显减少了 AD 模型鼠脑内老年斑的沉积。这一结果提示在 SP 形成初期使用大麻素 HU-210 的干预,可有效延缓 AD 的病程。本实验为临床上 AD 的有效防治提供了新思路。

参 考 文 献

[1] Heneka MT, Kummer MP, Weggen S, et al. Molecular mechanisms

and therapeutic application of NSAIDs and derived compounds in Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(2): 115-131.

[2] Aso E, Palomer E, Juvés S, et al. CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of A β PP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(2): 439-459.

[3] Aso E, Juvés S, Maldonado R, et al. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in A β PP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4): 847-858.

[4] Herkenham M, Lynn AB, Little DM, et al. Cannabinoid receptor localization in brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(5): 1932-1936.

[5] Kreitzer FR, Stella N. The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 122(2): 83-96.

[6] Walter L, Franklin A, Witting A, et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(4): 1398-1405.

[7] Albayram O, Alferink J, Pitsch J, et al. Role of CB1 cannabinoid receptors on GABAergic neurons in brain aging [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 11256-11261.

[8] Jin L, Pan L, Guo Y, et al. Expression and localization of cannabinoid receptor 1 in rats' brain treated with acute and repeated morphine [J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2014, 74(3): 288-297.

[9] Benito C, Tolón RM, Pazos MR, et al. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(2): 277-285.

[10] Molina-Holgado F, Pinteaux E, Heenan L, et al. Neuroprotective effects of the synthetic cannabinoid HU-210 in primary cortical neurons are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 28(1): 189-194.

[11] Jiang W, Zhang Y, Xiao L, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3104-3116.

[12] Dagon Y, Avraham Y, Link G, et al. The synthetic cannabinoid HU-210 attenuates neural damage in diabetic mice and hyperglycemic pheochromocytoma PC12 cells [J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 27(2): 174-181.

[13] Kalifa S, Polston EK, Allard JS, et al. Distribution patterns of cannabinoid CB1 in the hippocampus of APPswe/PS1 Δ E9 double transgenic mice [J]. *Brain Res*, 2011(1376): 94-100.

[14] Tolón RM, Nunez E, Pazos MR, et al. The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and in vitro beta-amyloid removal by human macrophages [J]. *Brain Res*, 2009(1283): 148-154.

(责任编辑:关蕴良)