

TA9902 对加速老化小鼠(SAM-P/8)脑 A β 样颗粒沉积的影响

汪华侨, 谢 瑶, 袁群芳, 李光武, 姚志彬

(中山大学中山医学院解剖学教研室脑研究室, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】观察抗氧化剂 TA9901 配伍 EGb761(简称 TA9902)对加速老化鼠 P/8(SAM-P/8)脑中 A β 样颗粒沉积的影响,为其临床治疗阿尔采默病(AD)提供科学依据。【方法】选用 3 月龄雄性 SAM-P/8 小鼠 83 只,采用随机数表将其分为 TA9901 组(15 只)、TA9902 低剂量组(TA9902-L 组, 15 只)、TA9902 高剂量组(TA9902-H 组, 15 只)、EGb761 组(10 只)、HAT 组(Hup-A, 10 只)和老年组(18 只);3 月龄雄性 SAM-P/8 小鼠 15 只,作为年轻组。TA9901 组和 EGb761 组饮水中分别加入体积分数 5 g/L TA9901 和 0.8 g/L EGb761, TA9902-L 和 TA9902-H 组分别加入 6 g/L 和 10 g/L 的 TA9902。HAT 组石杉碱甲片用量为每只每日 0.0125 mg。动物饲养期为 6.0~6.5 个月。用 Gomori 六胺银法显示海马淀粉样颗粒,并对 CA1 区的银染颗粒(MSSGs)进行图像分析。【结果】SAM-P/8 小鼠脑内 MSSG 常成群分布(颗粒群长径约 40~250 μ m),以海马的 CA3 区和齿状回多见。TA9901、EGb761 和 TA9902 能显著减少 MSSG 平均截面直径、截面面积、平均灰度和 MSSG 簇数($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。高剂量 TA9902 的作用要强于 TA9901、EGb761 和低剂量 TA9902 组($P < 0.05$)。而且 TA9901 和 EGb761 MSSG 的 V_v 显著减小,TA9901 还能减小 MSSG 的 N_v ($P < 0.05$),但对 δ 无明显影响($P > 0.05$)。而 TA9902-L 和 TA9902-H 均可使 MSSG 的 V_v 、 N_v 有意义地减小,而增加 δ 。【结论】高剂量的 TA9902 能有效清除和/或阻抑 SAM-P/8 小鼠脑海马内 A β 样淀粉样颗粒的沉积。

关键词: 小鼠,衰老,过早;抗氧化药;银杏;淀粉样蛋白

中图分类号: R742

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)03-0206-05

Effect of TA9902 on the Deposition of Amyloid- β -Like Granules in Senescence-accelerated Mouse (SAM-P/8) Brain

WANG Hua-qiao, XIE Yao, YUAN Qun-fang, LI Guang-wu, YAO Zhi-bin

(Department of Anatomy & Brain Research, Zhongshan Medical College, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To observe the effect of antioxidants TA9901 matched EGb761 (TA9902) on the deposition of amyloid granules in senescence-accelerated mouse (SAM-P/8) and provide scientific basis for TA9902's clinical use. 【Methods】Eighty-three male SAM-P/8 (3 months) were randomly divided into six groups. ① TA9901 group ($n = 15$), 5 g/L TA9901 in drinking water. ② EGb761 group ($n = 10$), 0.8 g/L EGb761 in drinking water. ③ Low dose TA9902 (TA9902-L) group ($n = 15$), 6 g/L TA9902 in drinking water. ④ High dose TA9902 (TA9902-H) group ($n = 15$), 10 g/L TA9902 in drinking water. ⑤ HAT (Hup-A) group ($n = 10$), 0.0125 mg Heu-A in drinking water. ⑥ Old age group ($n = 18$) and young age group (3 months, $n = 18$), normal drinking water and diet. The animals were fed for 6.0 to 6.5 months with normal diet. The sections (40 μ m) of the mice brains were stained by Gomori's methenamine silver nitrate (Grocott's modification) methods according to standard techniques. Quantitative stereology of the methenamine silver staining granules (MSSG) in the hippocampus were analyzed by photographs auto-analyzing system. It included the diameter, area, density (gray scale) and clusters number of MSSG. The volume density (V_v), numerical density (N_v) and δ

收稿日期: 2002-11-25

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(010698);广东省科技重点攻关基金资助项目(2KMO4106S);广东省高校自然科学基金资助项目(200058);广州市科技攻关重点基金资助项目(2002Z2-E0112)

作者简介: 汪华侨(1965-),男,安徽怀宁人,博士,副教授;姚志彬,通讯作者,教授,博士生导师;李光武,现在安徽医科大学解剖学教研室。

of MSSGs were calculated. 【Results】The diameter of clusters of MSSG was about 40~250 μ m. The treatment of TA9901, EGb761 and TA9902 produced a significant decrease in the number of clusters, average diameter, area and density of granules ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The Vv and Nv in TA9902 were significantly smaller than that in old age group. Treatment with TA9902-H had better result than that with TA9901, EGb761 and TA9902-L ($P < 0.05$). There was a quantity-effect relationship between TA9902-H and TA9902-L group. Small area granules were markedly increased in TA9901, EGb761 and TA9902 group. 【Conclusion】The results suggest that the TA9902 can diminish the deposition of MSSG in the hippocampus of SAM-P/8 brain.

Key words: mice, aging, premature; antioxidants; ginkgo biloba extract; amyloid

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(3): 206~210]

目前基础和临床研究已积累的证据支持SP中的主要成份A β 的聚集和纤维形成过程与自由基的产生有非常密切联系,应用抗氧化剂治疗可以改善AD患者的智力功能和延缓随年龄增加的认知丧失^[1-3]。TA9901是一种植物提取成分,具有极强的抗氧化和清除自由基的作用。本实验室以前研究已证实TA9901能抑制A β_{1-40} 聚集和纤维形成,清除SAM-P/8脑淀粉样颗粒的沉积^[4],并能显著改善SAM-P/8小鼠的学习记忆能力,初步显示其抗痴呆的药理作用^[5](中国专利申请号:01107662.3);EGb761主要含黄酮甙(flavonoids)和萜类(terpenes),具有多种药理作用,由TA9901与EGb761按一定比例组成的配伍物(简称TA9902)在体外能更好地抑制A β 的聚集和纤维形成^[6],其作用主要是促使老化的A β_{1-42} 二级结构由 β 折叠向 α 螺旋转化,且优于TA9901和EGb761^[7]。本实验进一步观察TA9902在体内干预淀粉样颗粒自然沉积过程的作用是否优于其它组份,为TA9902治疗AD提供依据。

1 材料与方 法

1.1 药物与试剂

TA9901的主要成分通过钙沉淀法从茶叶中提取,由本室配制;EGb761由中国药品生物制品检定所提供(生产批号0866-9701);由TA9901、EGb761按比例组成TA9902;石杉碱甲片(Huperzine A,商品名哈帕因,双益平,HAT),0.05 mg/片[由上海医科大学红旗制药厂生产,批准文号(96)卫药准字X-41-2号,生产批号000502]。豚(尿素)分析纯,广东台山化工厂生产。

1.2 实验动物及分组、给药剂量、途径和喂养

选用3月龄雄性SAM-P/8小鼠(购自北京大学医学部实验动物科学部,许可证号:京动许字

1999第005号)83只,体质量18~22 g,平均20 g。采用随机数表将其分为6组,即TA9901组(15只)、TA9902低剂量组(TA9902-L组,15只)、TA9902高剂量组(TA9902-H组,15只)、EGb761组(10只)、HAT组(10只)和老年组(实验时达9月龄,18只),每笼1只;另取3月龄雄性SAM-P/8小鼠15只,作为年轻组。TA9901组和EGb761组饮水中分别加入5 g/L TA9901和0.8 g/L EGb761,TA9902-L和TA9902-H组分别加入6 g/L和10 g/L的TA9902。

HAT组石杉碱甲片的用量是每只鼠每日0.0125 mg。自由饮用,正常饲料供食;老年组和年轻组给予正常水饮食,无任何附加处理。动物喂养环境:温度(24 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度50% \pm 5%,清洁级(clean animals,CL)环境饲养(中山大学附属第一医院动物中心),保证通风干燥及昼夜各12 h的光线变换。动物喂养期为6.0~6.5个月。

1.3 取材和切片制备

SAM-P/8小鼠行为检测结束后,用10 g/L戊巴比妥钠(40 mg/kg体质量)腹腔注射麻醉,灌注预冷的40 g/L多聚甲醛、5 mL/L戊二醛、0.1 mol/L PBS(pH 7.2~7.4)80 mL固定。取含海马脑组织块,冰冻冠状连续切片,片厚40 μ m。

1.4 Gomori六胺银法(Grocott改良法)染色

参照文献[3]并加以改进。染色结果六胺银法染色颗粒(methenamine silver staining granules, MSSG)为黑色,背景为棕色或棕灰色。

1.5 形态计量学分析

1.5.1 取样和测试方法 光镜图像计量采用三级随机取样,即每组取8只SAM鼠的海马MSSG染色切片作为初级样品(HAT组和EGb761组为7只);参照Paxions和Waston大鼠脑立体定位图谱,选取对应于大鼠冠状切面AP-1.8~AP-2.8范围内海马MSSG染色切片5张,作为次级样品;每

张切片对海马随机观察 4 个视野进行测试作为三级样品(保证每组被测 MSSG 数在 200 个以上)。取样过程均遵循随机和双盲原则。采用经标定的 Leica Q500MC 图像分析仪和 Macintosh II 医学图像病理分析系统对海马的 MSSG 测试和定量分析,结果由计算机自动统计分析。

1.5.2 测试项目和定量参数 每只小鼠均选取相同部位的切片,每个区域测 4 个不同视野,取其均值。所有切片在放大 20 倍的视野($A_{reference}$ 约代表 $71964 \mu\text{m}^2$) 下定量处理,得出 MSSG 的截面数(N_c)、参照系截面数的平均截面积(A_c)、周长(B_c)、平均截面直径(d)和平均灰度,计数所测视野出现的 MSSG 簇数、所有已测的 MSSG 的截面积和灰阶大小。然后在再按体视学原理计算下述定量参数^[8]。

① MSSG 的平均面积 (average area, A) $A = A_c / N_c (\mu\text{m}^2)$; ② MSSG 的体密度 (volume density, V_v) $V_v = A G / A_{reference} (\%)$; ③ MSSG 的数密度 (numerical density, N_v) $N_v = N_A / (t + d - 2h) (\mu\text{m}^{-3})$; ④ MSSG 的比表面 (specific surface, δ) $\delta = 4 / \pi \cdot B_c / A_c (\mu\text{m}^{-1})$ 。

其中 t 为切片厚度, d 为颗粒的平均截面直径, h 为物镜的 cap height, 对于 $40 \mu\text{m}$ 厚的切片 h 甚小,常可忽略。 N_A 为 MSSG 的面数密度, $N_A = N_c / A_{reference} (\mu\text{m}^{-2})$ 。

根据各组所有已测的 MSSG 截面积的大小,制成不同截面积颗粒分布的频数分布图。

1.6 统计学处理

全部数据资料用 SPSS 10.0 统计学软件分析。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。根据方差齐性与否,分别用参数检验和非参数检验,即齐性检验采用单因素方差分析 (ANOVA), 两两比较用 LSD 检验;非齐性资料用秩和检验。以 $\alpha = 0.05$ 为显著性水准。

2 结果

2.1 SAM-P/8 小鼠脑内 MSSG 的形态、分布特征和变化

SAM-P/8 小鼠脑内淀粉样颗粒样结构能被六胺银法染成黑色,海马、皮质深层、小脑、纹状体和间脑等都有 MSSG 广泛沉着,且分布不均,形态各异,大小约 $1.5 \sim 4.5 \mu\text{m}$ (图 1);以海马的 CA3 区和齿状回多见,其他各亚区也常见。由数个至数十个 MSSG 成群分布(颗粒群长径约 $40 \sim 250 \mu\text{m}$),称之为 MSSG 簇。MSSG 簇无明显的致密核心,其形态呈圆形、椭圆形或三角形等,非常类似于 AD 脑海马内 SP 的形态(图 1)。MSSG 簇在 CA3 区多见。MSSG 主要分布于 CA3、CA1 区的始层、辐射层和分子层,在锥体细胞层也出现 MSSG。MSSG 可表现出几种不同的密度,高密度颗粒直径较大,边界清楚,而低密度颗粒直径较小,有些形态不规则。年轻组海马各亚区和齿状回内 MSSG 数明显减少,基本未见 MSSG 簇;而各药物组较老年组的 MSSG 数和 MSSG 簇数有不同程度的减少, MSSG 体积减小,低密度颗粒数增加(图 2)。

2.2 TA9902 对 SAM-P/8 小鼠脑内 MSSG 参数的影响

老年组 SAM-P/8 脑海马内 MSSG 平均截面直径、截面面积、平均灰度和平均 MSSG 簇数均较年轻组明显增加,差别有显著性 ($P < 0.01$);各药物组 MSSG 的各项参数均较老年组减少, TA9901 组、EGb761 组、TA9902-L 和 TA9902-H 组海马 MSSG 平均截面直径、截面面积、平均灰度和 MSSG 簇数显著减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HAT 组虽较老年组减少,但变化不明显,统计学上差别无显著性 ($P > 0.05$)。TA9902-H 组的作用要强于

表 1 TA9902 对 SAM-P/8 海马 MSSG 平均截面直径、截面面积、平均灰度和 MSSG 簇数的影响

Groups	Diameter (μm)	Area (μm^2)	Gray scale	Clusters number of MSSG
Young	0.87 ± 0.35	0.94 ± 0.42	54.79 ± 15.23	1.5 ± 0.2
Old	$2.35 \pm 0.43^{2)}$	$3.55 \pm 0.78^{2)}$	$89.84 \pm 12.46^{2)}$	$7.2 \pm 2.8^{2)}$
TA9901	$1.35 \pm 0.34^{1),3)}$	$2.31 \pm 0.51^{1),3)}$	$61.58 \pm 11.10^{1),3)}$	$4.6 \pm 2.1^{1),3)}$
EGb761	$1.46 \pm 0.32^{1),3)}$	$2.49 \pm 0.46^{1),3)}$	$64.47 \pm 11.72^{1),3)}$	$5.3 \pm 1.7^{1),3)}$
TA9902-L	$1.16 \pm 0.27^{1),4)}$	$1.78 \pm 0.41^{1),3)}$	$54.58 \pm 10.45^{1),4)}$	$4.2 \pm 1.4^{1),3)}$
TA9902-H	$0.84 \pm 0.18^{4),5),6),7)}$	$1.39 \pm 0.36^{1),4),5),6),7)}$	$50.28 \pm 9.78^{4),5),6),7)}$	$3.2 \pm 1.3^{4),5),6),7)}$
HAT	$1.94 \pm 0.39^{2)}$	$2.97 \pm 0.66^{2)}$	$73.56 \pm 12.17^{1)}$	$6.3 \pm 3.4^{2),5)}$

Compared with young group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; compared with old group, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$; compared with TA9901 group, 5) $P < 0.05$; compared with EGb761 group, 6) $P < 0.05$; compared with TA9902-L group, 7) $P < 0.05$

TA9901、EGb761和TA9902-L组,差别有显著性($P < 0.05$),与年轻组比较,差别无显著性($P > 0.05$);HAT组对MSSG的影响差别不显著(表1)。上述结果表明老年SAM-P/8小鼠脑海马淀粉样颗粒数、大小和密度比年轻小鼠增加,TA9902及其配伍成份则能阻抑这种变化,尤以TA9902作用最强。

2.3 TA9902对SAM-P/8小鼠脑内MSSG影响的三维图像分析

MSSG的 V_v 为单位参照体积中(包容空间)MSSG成份的集合相所占有的体积; N_v 代表单位参

照体积中所含的MSSG的多少; δ 是MSSG的表面积与其结构本身体积之比,颗粒大则比表面小。从表2看出,老年组SAM-P/8小鼠脑海马内MSSG的 V_v 、 N_v 比年轻组显著增加,而 δ 明显减小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),反映老年组MSSG比年轻组体积增大、数量增加。与老年组比较,TA9901和EGb761MSSG的 V_v 显著减小,TA9901还能减小MSSG的 N_v ($P < 0.05$),但对 δ 无明显影响($P > 0.05$)。而TA9902-L和TA9902-H对MSSG V_v 、 N_v 和 δ 均有影响,均可使MSSG V_v 、 N_v 有意义地减小,增加 δ ,且TA9902-H的作用优于TA9901、

表2 TA9902对SAM-P/8海马MSSGs V_v 、 N_v 和 δ 的影响

Table 2 Effect of TA9902 on volume density(V_v),numerical density(N_v) and δ of MSSGs in the hippocampus of SAM-P/8

Groups	V_v (%)	N_v ($N/\mu\text{m}^3, \times 10^{-9}$)	δ (μm^{-1})
Young	7.27 \pm 0.84	1.89 \pm 0.31	0.03 \pm 0.001
Old	39.73 \pm 4.82 ²⁾	4.19 \pm 0.28 ²⁾	0.01 \pm 0.004 ¹⁾
TA9901	21.95 \pm 3.25 ^{2),3)}	3.15 \pm 0.58 ^{1),3)}	0.02 \pm 0.003
EGb761	20.98 \pm 4.25 ^{2),3)}	5.21 \pm 0.75 ²⁾	0.02 \pm 0.002
TA9902-L	18.04 \pm 1.17 ³⁾	2.81 \pm 0.64 ^{1),3)}	0.03 \pm 0.007 ³⁾
TA9902-H	11.95 \pm 7.02 ^{4),5),6),7)}	2.25 \pm 0.57 ^{4),5),6)}	0.03 \pm 0.003 ³⁾
HAT	28.35 \pm 8.64 ²⁾	3.42 \pm 0.87 ²⁾	0.01 \pm 0.002 ¹⁾

Compared with young group,1) $P < 0.05$,2) $P < 0.01$; compared with old group,3) $P < 0.05$,4) $P < 0.01$; compared with TA9901 group,5) $P < 0.05$; compared with EGb761 group,6) $P < 0.05$; compared with TA9902-L group,7) $P < 0.05$

EGb761和TA9902-L($P < 0.05$)。表明高剂量TA9902能有效清除和/或阻抑SAM-P/8小鼠脑海马内淀粉样颗粒的沉积。

2.4 TA9902对SAM-P/8鼠脑内MSSG截面积频数分布的影响

根据各组所有已测定的MSSG截面积的大小制成的直方图,可见年轻、老年、TA9901、EGb761、TA9902-L、TA9902-H和HAT组MSSG截面积分别在0.3~0.6、1.8~2.1、0.3~0.6、0~0.3、0~0.3、0.3~0.6、0.3~0.6 μm^2 范围内其MSSG数最多。而且老年组MSSG最大截面积为5.4 μm^2 ,经TA9901、EGb761和低、高剂量TA9902治疗后MSSG最大截面积减小,分别为4.5、5.1、4.8和4.5 μm^2 ,各组截面积小的颗粒数增多,形成一不对称单峰,整个频数图形呈左侧迁移,即明显向截面积小的区域偏移。

3 讨论

SAM-P/8可作为一种AD模型用于对AD具有潜在疗效的药物研究,是因为其具有:①早期老

化和加速老化的特点,其寿命约为12个月,主要表现为学习记忆障碍;②脑内A β 样颗粒结构广泛沉着,且可被A β_{1-15} 、A β_{1-16} 和A β_{1-24} 等抗体染色;③含有AD脑的SP中其它的一些蛋白成分如层粘连蛋白和硫脲素糖蛋白^[9]。在SAM-P/8脑中A β 样颗粒的形态是直径为1.5~2.5 μm 的颗粒状结构,能被Gomori's六胺银法和PAS染色显示^[10],这种颗粒状结构约从2.5月龄开始出现,此后随年龄增长而渐增加,在4~9月龄时增长最快,被认为是类似于AD脑内SP的特征性结构,并且其积累也被认为是引起SAM-P/8学习记忆能力退化的原因之一^[11,12]。

本实验观察到3月龄SAM-P/8已出现淀粉样颗粒结构,老年组显著增加;而且相关分析结果表明,SAM-P/8小鼠脑内MSSG的平均截面面积和 V_v 与小鼠明暗回避试验的逃避潜伏期和错误次数有相关关系,平均截面面积与平均错误次数的多元相关分析中的偏相关系数有显著性意义(行为学结果另文发表)。

MSSG的形态和分布与A β 样免疫反应阳性颗粒的形态和分布非常相似。其中,不同密度的颗粒

可能代表 A β 样蛋白不同的聚集状态。定量分析结果显示老年 SAM-P/8 小鼠脑海马淀粉样颗粒数、大小和密度比年轻小鼠增加; 海马 MSSG 平均截直径、截面面积、平均灰度和 MSSG 簇数在 TA9901 组、EGb761 组和高、低剂量 TA9902 组都被有意义的减小, 表明 TA9902 及其配伍成份能阻抑这种老年组海马 MSSG 体积的增大和数目的增多, 尤以高剂量的 TA9902 比低剂量效果更显著。也就是说高剂量的 TA9902 的应用可以抑制 MSSG 颗粒中淀粉样蛋白的聚集或减少它的分泌。从 SAM-P/8 小鼠脑内 MSSG 影响的三维图像分析的结果也进一步证实了这一点。

TA9902 阻抑淀粉样蛋白的作用优于 EGb761 和 TA9901, 是由于 A β 聚集、纤维形成和沉积是受多种因素相互作用的结果, 这包括局部代谢改变、pH 值、离子浓度、蛋白质的化学修饰、自由基的攻击等引起肽链构象的改变^[13]。假定低密度 MSSG 颗粒类似于 AD 中 A β 的无定形沉积, 高密度颗粒对应于成熟的 A β 纤维, 庾照学等^[3]用 TA9901 实验治疗 SAM-P/8 小鼠, 发现 TA9901 的作用正是阻止了这些无定形沉积的进一步积累, 或促进高密度颗粒降解, 正如体外 TA9901 对 A β 的作用一样^[14, 15]。李光武等^[7]实验显示 TA9902 比 TA9901 或 EGb761 在体外有更强烈地抑制 A β_{1-42} 的聚集和纤维形成的作用, 并呈量效关系和时效关系, 能显著地抑制 A β 的核化和扩布聚集过程; 对已聚集和形成纤维的 A β 肽, TA9902 能使 A β 断裂、解聚或降解作用; TA9902 能更明显地阻止 A β 的 β 折叠结构, 并促使其向自由卷曲和 α -螺旋转化。FT-IR 分析提示 EGb761 和 TA9901 通过不同机制作用于 A β_{1-42} , 由其配伍组成的 TA9902, 作用协同互补并有增效。

SAM-P/8 脑中 A β 沉积造成神经元损伤和学习记忆的降低, 而 TA9902 能抑制 A β 沉积的进一步积累, 并且在体外能减轻其神经毒性和对神经元有营养作用^[15], 有关 TA9902 能否具有在体内消除 A β 沉积导致的一些继发性反应, 如神经元溃变、突触丢失和胆碱能系统的损伤等作用正在进一步研究。

(本文图 1, 2 见插页 3, Fig. 1, 2 shown in back coloured page 3)

参考文献:

[1] Hensley K, Carney J M, Mattson M P, *et al.* A model for β -amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer

disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(123): 3270.

- [2] 庾照学, 姚志彬. 氧化损伤在老年斑及神经纤维缠结形成中的作用[J]. *广东解剖学通报*, 1998, 20(2): 38.
- [3] 姚志彬. 以 A β 为靶的老年性痴呆的治疗策略[J]. *科技导报*, 1998, 9(1): 27.
- [4] 庾照学, 汪华侨, 袁群芳, 等. 抗氧化剂 TA9901 抑制加速老化鼠 (SAM-P/8) 脑淀粉样颗粒的沉积 [J]. *解剖学报*, 2002, 33(1): 33.
- [5] 庾照学, 汪华侨, 姚志彬. 抗氧化剂 TA9901 对加速老化鼠 (SAM-P/8) 行为学的影响 [J]. *解剖学研究*, 2000, 22(2): 45.
- [6] 李光武, 汪华侨, 姚志彬, 等. FT-IR 光谱研究老年性痴呆新药 TA9902 对 A β_{1-42} 的作用机制 [J]. *解剖学研究*, 2002, 24(1): 71.
- [7] 李光武, 汪华侨, 姚志彬, 等. 圆二色谱分析抗氧化剂 EGb761 配伍 TA9901 对老化 A β_{1-42} 二级结构改变的影响 [J]. *解剖学研究*, 2002, 24(2): 135.
- [8] 徐根兴. 定量细胞学和细胞化学技术 [M]. 吉林: 吉林科学技术出版社, 1993. 29 ~ 65.
- [9] Kuo H, Ingram D K, Walker L C, *et al.* Similarities in the age-related hippocampal deposition of periodic acid-schiff-positive granules in the senescence-accelerated mouse P8 and C57BL/6 mouse strains[J]. *Neuroscience*, 1996, 74(3): 733.
- [10] Kato A, Fukunari A, Sakai Y, *et al.* Prevention of amyloid-like deposition by a selective prolyl endopeptidase inhibitor, Y-29794, in senescence-accelerated mouse [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(1): 328.
- [11] Fukunari A, Kato A, Sakai Y, *et al.* Colocalization of prolyl endopeptidase and amyloid β -peptide in brains of senescence-accelerated mouse [J]. *Neurosci Lett*, 1994, 176(2): 201.
- [12] Miyamoto M, Kiyota Y, Yamazaki N, *et al.* Age-related changes in learning and memory in the senescence-accelerated mouse (SAM) [J]. *Physiol Behav*, 1986, 38(3): 399.
- [13] Kontush A, Berndt C, Weber W, *et al.* Amyloid-beta is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(1): 119.
- [14] 庾照学, 姚志彬. 天然抗氧化剂 TA9901 抑制 β -淀粉样肽₁₋₄₀ 聚集和纤维形成 [J]. *中国神经科学杂志*, 2000, 16(3): 215.
- [15] 庾照学, 姚志彬. 傅里叶变换红外光谱法定量研究抗氧化剂对 β -淀粉样蛋白₁₋₄₀ 老化过程中二级结构变化的影响 [J]. *中国病理生理学杂志*, 2000, 16(6): 540.
- [16] 汪华侨, 谢瑶, 姚志彬. TA9902 对体外培养神经元作用的初步观察 [J]. *解剖学研究*, 2001, 23(3): 231.

(编辑 张恩健)

TA9902 对加速老化小鼠(SAM-P/8)脑 A β 样颗粒沉积的影响 (正文见第 206 页)

Effect of TA9902 on the Deposition of Amyloid- β -Like Granules in Senescence-accelerated Mouse (SAM-P/8) Brain (Text in page 206)



图 1 SAM-P/8 脑 MSSG 的形态和分布

Fig. 1 The shape and distribution of MSSG in SAM-P/8 brain (stained by Gomori's methenamine sliver nitrate method)

A. hippocampus 116 \times , B. diencephalon 233 \times , C. cerebrum 116 \times (graphic illustration 466 \times)

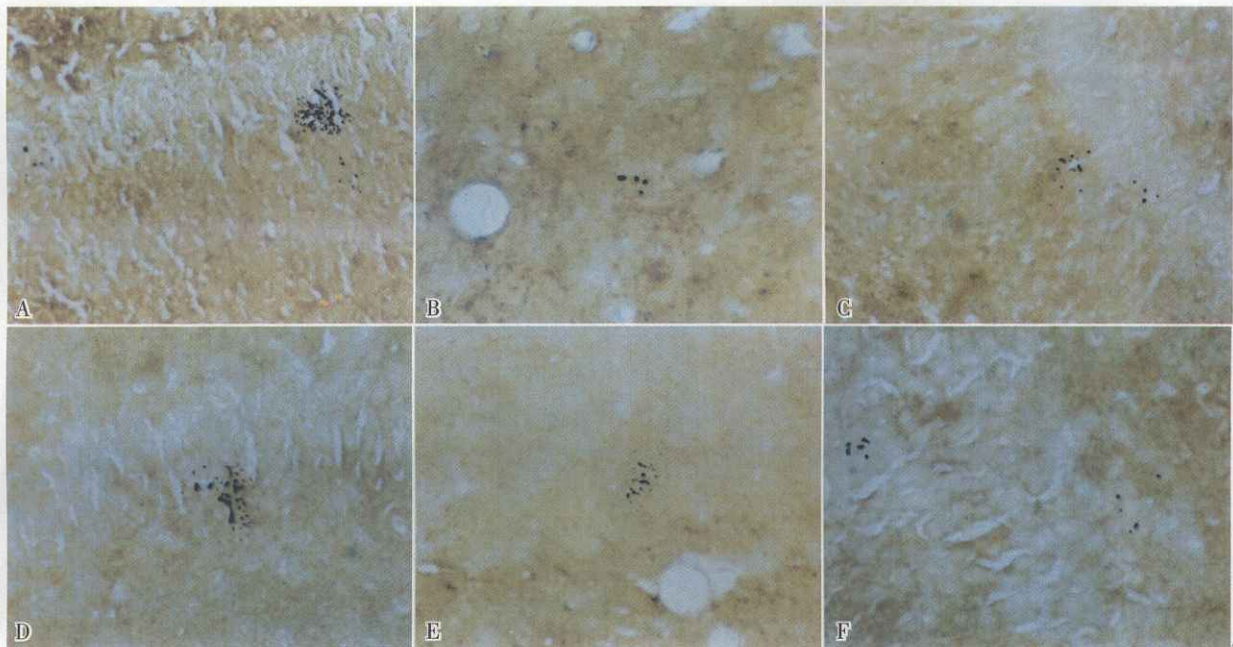


图 2 TA99 系列对 SAM-P/8 脑 MSSG 的影响

Fig. 2 Effect of TA99 series on the MSSGs in SAM-P/8 brain (Gomori's methenamine sliver nitrate method)

A. old age group 233 \times , B. young age group 466 \times , C. TA9901 group 233 \times , D. EGb761 group 233 \times , E. TA9902-L group 233 \times , F. TA9902-H group 466 \times