

论著

不同水平的大豆异黄酮拮抗β淀粉样肽介导的大鼠空间学习记忆损伤作用

向 丽 余焕玲 张淑华 李 丽 苑林宏 何玲玲 麻微微 封锦芳 肖 荣
(首都医科大学公共卫生与家庭医学学院,北京 100069)

摘 要:目的 研究不同剂量大豆异黄酮(SIF)对β淀粉样肽 1-42(Aβ1-42)介导的空间学习记忆损伤大鼠的神经保护作用,并探讨其作用机制。方法 按体重将 3 月龄雄性 Wistar 大鼠随机分为 5 组:对照组、Aβ 模型组、SIF 低剂量组、SIF 中剂量组、SIF 高剂量组每组 12 只,SIF 灌胃剂量分别为每天每公斤体重 40、80 和 160 mg,对照组和模型组灌胃等量的 0.5% CMC-Na,连续灌胃 14 d 后,模型组和实验组大鼠双侧海马 CA1 区注射 Aβ1-42,制备大鼠学习记忆损伤模型。对照组注射等量生理盐水,术后 7 d,Morris 水迷宫检测学习记忆能力;术后 14 d,股动脉采血,断头处死,测定血清 AOC、MDA、GSH-Px 等抗氧化指标和脑矿物元素钙、镁、锰、铁、锌和铜的水平。结果 1. 与 Aβ 模型组比,SIF 各剂量组潜伏期和总路程明显缩短,在平台象限距离的百分比明显增高 ($P < 0.05$),SIF 高剂量组潜伏期比低剂量组缩短明显 ($P < 0.05$);2. 与 Aβ 模型组比,SIF 各剂量组血清 AOC 水平和 GSH-Px 活力显著增高,MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$),SIF 中和高剂量组血清 AOC 水平高于低剂量组,SIF 高剂量组 MDA 水平低于低剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);3. 与 Aβ 模型组比,SIF 低、中、高剂量组锌含量和铜/锌值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),SIF 中、高剂量组铜含量显著减少 ($P < 0.05$),并且 SIF 高剂量组铜含量和铜/锌值低于低剂量组。结论 SIF 可有效改善大鼠的空间学习记忆能力,可能是通过改善机体氧化还原状态,提高抗氧化水平,调节脑内矿物元素的平衡,进而拮抗 Aβ 介导的神经毒性,发挥其神经保护作用,并且在一定范围内表现出剂量-反应关系。
关键词:异黄酮类;淀粉样β蛋白;大鼠,Wistar;创伤和损伤;记忆

Protective Effects of Soybean Isoflavones on Spatial Learning and Memory Ability Impairment in Rats Induced by β-Amyloid Peptides 1-42

XIANG Li, YU Huan-ling, ZHANG Shu-hua, LI Li, YUAN Lin-hong, HE Ling-ling,
MA Wei-wei, FENG Jin-fang, XIAO Rong

(School of Public Health and Family Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To study the neuroprotective effects of different doses of soybean isoflavone (SIF) on the spatial learning and memory ability impairment induced by beta amyloid 1-42 as well as the possible mechanism in rats. **Method** According to body weight, all experimental rats (male, aged 3 months) were randomly divided into control, Aβ treatment, and low, middle and high dose SIF groups, respectively, and each group including 12 rats. The rats in SIF low, middle and high dose groups were treated by i. g. 40, 80 or 160 mg/kg BW of SIF daily for 14 days before Aβ injection, while the rats in control group and Aβ group were treated by 0.5% CMC-Na. Morris Water Maze measured the abilities of rat learning and memory on the 7th day after Aβ injection. On the 14th day after Aβ injection, the rats were killed and blood were sampled and centrifuged to obtain serum. The levels or activity of AOC, MDA, GSH-Px in serum and the contents of Ca, Mg, Mn, Fe, Zn and Cu in brain tissue were determined. **Results** 1. Comparing with the Aβ treatment group, the mean escape latencies and total distances of rats in low, middle and high dose SIF groups were significantly shortened ($P < 0.05$), the percentage of swimming in the quadrant with the platform was significantly increased ($P < 0.05$). The mean escape latency of rats in high dose SIF group was significantly shortened than that of low dose SIF group ($P < 0.05$). 2. Comparing with the Aβ treatment group, the serum AOC level and GSH-Px activity in SIF low, middle and high dose groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the level of serum MDA was significantly decreased ($P < 0.05$). The serum AOC levels both in middle and high dose SIF groups were much higher than the AOC level in low dose SIF group ($P < 0.05$). The serum MDA level in high dose SIF group was much lower than the MDA level in low dose SIF group ($P < 0.05$). 3. Comparing with Aβ treatment group, the contents of Zn and Cu/Zn ratio in brain

基金项目:国家自然科学基金(30571560,30771802);北京市教育委员会科技发展计划资助项目(KM200610025010,KZ200710025011)

作者简介:向丽 女 硕士生

通讯作者:肖荣 女 教授 研究生导师

tissue in low, middle and high dose SIF groups were significantly different ($P < 0.05$). The contents of Cu in middle and high dose SIF groups were much lower ($P < 0.05$). The contents of Cu and Cu/Zn ratio in high dose SIF group were lower than that in low dose SIF group ($P < 0.05$). **Conclusion** SIF could improve the spatial learning and memory ability in $A\beta$ -induced neuro damage rats. The ability of changing the redox state, increasing the antioxidative level and balancing the mineral ratio in brain are the possible mechanisms that SIF exhibited neuro-protective effects in rats.

Key word: Isoflavones; Amyloid beta-protein; Rats, Wistar; Wounds and Injuries; Memory

β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptides, $A\beta$)是脑组织老年斑的主要成分^[1], $A\beta$ 在脑内沉积是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发生、发展的中心环节。 $A\beta$ 含量的增高与AD患者学习记忆与认知能力下降密切相关^[2]。

目前证实,通过改善膳食因素等方式可达到早期预防AD的目的。大豆异黄酮(soybean isoflavones, SIF)是一类天然存在于植物中的含有多个酚羟基的植物化合物,因其结构特点而表现出雌激素样效能和抗氧化损伤作用,而氧化损伤是AD等神经退行性病的病因学基础。流行病学研究显示^[3],SIF对老年性痴呆高危人群学习记忆和认知功能减退具有一定的防治作用,其作用靶点及作用机制是早期预防学习记忆和认知功能减退的关键所在。

我们前期的研究结果证实,染料木黄酮(异黄酮主要成分)对 β 淀粉样蛋白诱致大脑皮质神经细胞的神经毒性具有保护作用;SIF联合叶酸(folic acid, FA)可降低神经管畸形的发生率^[4]。本研究旨在通过大鼠双侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ 建立学习记忆损伤模型,采用低、中、高剂量SIF灌胃干预处理,探讨不同水平的SIF对 $A\beta$ 诱导的大鼠神经毒性作用的影响,为SIF有效改善学习记忆能力提供基础理论与实验数据,进而为早期预防和控制AD的发生发展提供新思路。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂 SIF(华北制药厂); $A\beta_{1-42}$ (上海生物工程有限公司);总抗氧化能力(AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)检测试剂盒(南京建成生物技术有限公司);羧甲基纤维素钠(国药集团化学试剂有限公司);钙、镁、锰、铁、锌、铜标准品(国家标准物质研究中心)。

1.1.2 仪器 大鼠脑立体定位仪(美国FOREDOM公司)、微量注射器(美国HAMILTON公司)、Morris水迷宫系统(上海吉量)、电感耦合等离子体原子发射光谱仪ICPS-7000(日本岛津)、WFJ-7200型分光光度计(上海尤尼科仪器有限公司)。

1.2 动物与处理

1.2.1 动物及饲养 健康Wistar大鼠(SPF级别、雄

性、3月龄,由军事医学科学院动物部提供)。饲养条件:温度20~23℃,湿度50%~55%,自然采光;不锈钢笼架单笼饲养,自由摄食进水,饲以基础饲料。动物实验符合国家《实验动物管理条例》,并经首都医科大学动物伦理委员会认可。

1.2.2 动物分组与处理 大鼠按体重随机分为5组(对照组、 $A\beta$ 模型组、SIF低剂量组、SIF中剂量组、SIF高剂量组),每组12只,SIF灌胃液用0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配制,SIF干预组灌胃剂量分别为每天每公斤体重40、80和160mg,对照组和模型组灌胃等量的0.5%CMC-Na,连续灌胃14d后,用1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,参照包新民等的《大鼠脑立体定位图谱》向大鼠双侧海马CA1区(以Bregma点为0点,AP-3.2mm,ML-2.0mm,DV-3.2mm)分别缓慢注入生理盐水5 μ l(对照组)或 $A\beta_{1-42}$ 5 μ g/5 μ l($A\beta$ 模型组、SIF低剂量组、SIF中剂量组、SIF高剂量组),留针5min。术后第2天肌注青霉素8万单位。术后7d,Morris水迷宫试验检测大鼠学习记忆能力;术后14d,断头处死,检测血清抗氧化指标的水平、脑中矿物元素的水平。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 $A\beta$ 对大鼠学习记忆能力的影响 - Morris水迷宫法 水迷宫为直径130cm,高50cm的水池,在水池壁上标明4个入水点,由此将其等分为4个象限,于第一象限中心置一圆形平台,平台低于水面1.0cm,水温22℃,水池周围参照物保持不变。定位航行试验:训练4d,每天分别从4个不同入水点将大鼠面向池壁放入水中,第5天正式试验,记录大鼠2min内找到平台所需时间(即逃避潜伏期)及活动的总路程。空间探索试验:第5天定位航行试验结束后撤除平台,由第3象限放入水中,记录2min内大鼠在平台所在象限路程占总路程的比。

1.3.2 $A\beta$ 对大鼠抗氧化能力的影响 - 酶法 大鼠股动脉取血,离心(3500r/min,10min),取上清液。检测血清AOC,GSH-Px活力和MDA水平,严格按照试剂盒操作说明书进行。

1.3.3 矿物元素的测定 称取0.2~0.5g大脑组织,湿式消化法处理消化样品,用电感耦合等离子体原子发射光谱仪(ICPS-7000)测定钙、镁、锰、铁、锌、铜矿物元素的水平。

1.4 数据处理

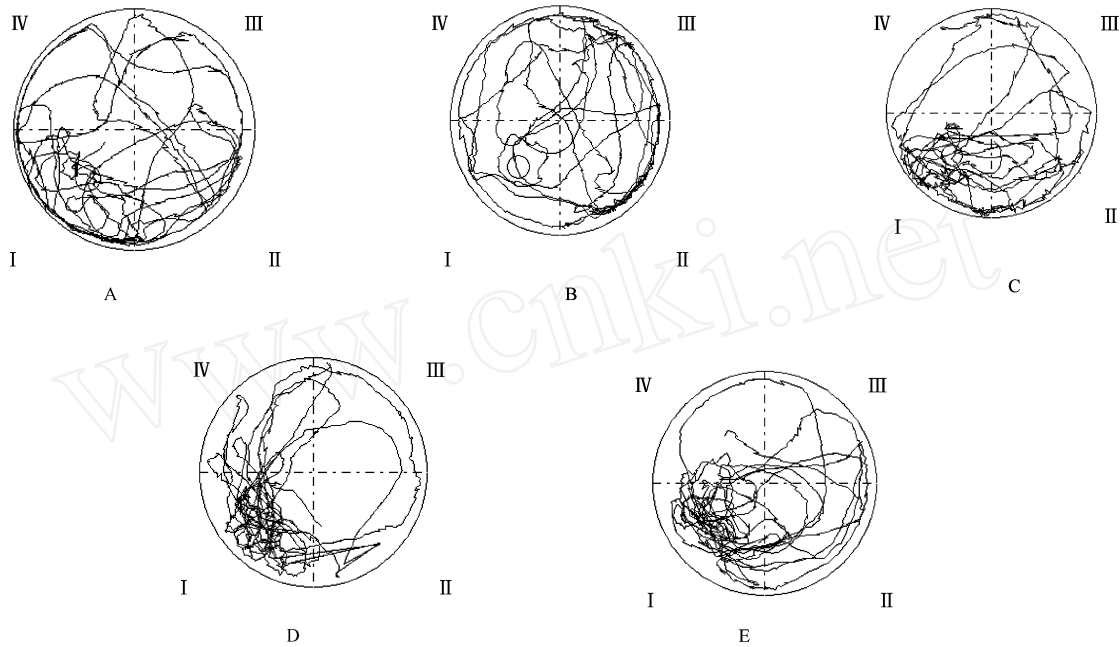
用 SPSS 11.5 统计软件包进行单因素方差分析 (ANOVA), 组间比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIF 对 Aβ 1 - 42 引起的大鼠学习记忆损伤的保护作用

第 5 天最后一次撤除平台后, 各组大鼠自同一入水点入水后, 对照组能依靠空间线索找到平台, 运动轨迹较集中于原平台所在象限, 轨迹呈趋向式;

Aβ 模型组大鼠较多地绕池壁游泳, 较少游向原平台附近, 活动范围大, 轨迹呈随机式; SIF 各剂量组大鼠与 Aβ 模型组相比, 活动范围密集、集中, 且频繁穿越原平台所在位置, 其轨迹呈明显的趋向式, 见图 1。水迷宫试验模型组末次潜伏期和总路程明显长于其他组 ($P < 0.05$); 与 Aβ 模型组比, SIF 各剂量组潜伏期和总路程明显缩短 ($P < 0.05$); 与 SIF 低剂量组相比, 高剂量组潜伏期缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Aβ 模型组在平台象限游泳的距离的百分比明显低于对照组 ($P < 0.05$), 与 Aβ 模型组比, SIF 各剂量组百分比明显增高 ($P < 0.05$), 见表 1。



A: 对照组; B: Aβ 模型组; C: SIF 低剂量组; D: SIF 中剂量组; E: SIF 高剂量组
图 1 大鼠 Morris 水迷宫轨迹图

表 1 SIF 对大鼠空间学习记忆能力的影响
(Morris 水迷宫法) ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	潜伏期 (s)	总路程 (cm)	平台象限路程占 总路程比例 (%)
对照	17.16 ± 2.57 ^b	294.91 ± 52.35 ^b	40.23 ± 2.22 ^b
Aβ1 - 42	24.68 ± 3.83	466.23 ± 85.33	34.94 ± 1.38
SIF 低	12.55 ± 0.98 ^b	190.85 ± 22.85 ^b	45.22 ± 1.27 ^b
SIF 中	10.67 ± 0.64 ^{ab}	174.57 ± 13.94 ^b	45.23 ± 1.89 ^b
SIF 高	10.57 ± 0.53 ^{abc}	167.85 ± 20.39 ^b	45.53 ± 2.07 ^b

注: a 与对照组比 $P < 0.05$; b 与 Aβ1 - 42 组比较 $P < 0.05$; c 与 SIF 低剂量组比较 $P < 0.05$ 。

2.2 SIF 对学习记忆损伤大鼠体内氧化还原状态的影响

与对照组相比, Aβ 模型组大鼠血清 AOC 水平和 GSH - Px 活力显著降低 ($P < 0.05$), MDA 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与 Aβ 模型组相比, SIF 各剂量组血清 AOC 水平和 GSH - Px 活力显著增高 ($P <$

0.05), MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$), 见表 2。SIF 中和高剂量组血清 AOC 水平高于低剂量组, SIF 高剂量组 MDA 水平低于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 SIF 对大鼠血清中 AOC、GSH - Px、MDA 活力或水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	AOC (U/ml)	GSH - Px (U)	MDA (nmol/ml)
对照	11.73 ± 0.87 ^b	1600.00 ± 39.39 ^b	3.97 ± 0.15 ^b
Aβ1 - 42	8.55 ± 0.61	1462.91 ± 50.72	4.57 ± 0.22
SIF 低	12.76 ± 1.50 ^b	1622.24 ± 55.19 ^b	3.22 ± 0.14 ^{ab}
SIF 中	18.83 ± 1.09 ^{abc}	1625.23 ± 35.02 ^b	2.86 ± 0.16 ^{ab}
SIF 高	17.72 ± 0.69 ^{abc}	1663.07 ± 31.53 ^b	2.63 ± 0.09 ^{abc}

注: a 与对照组比 $P < 0.05$; b 与 Aβ1 - 42 组比较 $P < 0.05$; c 与 SIF 低剂量组比较 $P < 0.05$ 。

2.3 SIF 对学习记忆损伤大鼠脑中矿物元素的影响

与对照组相比, Aβ模型组大鼠组织镁、锌、铜含量和铜/锌值, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 钙、锰、铁含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组相比, SIF 低、中、高剂量组锌含量和铜/锌值差异均有

统计学意义 ($P < 0.05$), SIF 中、高剂量组铜含量显著减少 ($P < 0.05$)。SIF 各组间比较, SIF 高剂量组铜含量和铜/锌值低于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 SIF 对大鼠脑组织中矿物元素的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	钙(μg/g)	镁(μg/g)	锰(μg/g)	铁(μg/g)	锌(μg/g)	铜(μg/g)	铜/锌比值
对照	449.66 ±25.07	199.86 ±1.68 ^b	0.39 ±0.01	28.33 ±2.86	15.49 ±0.49 ^b	2.05 ±0.16 ^b	0.13 ±0.01 ^b
Aβ1 - 42	435.31 ±27.08	189.33 ±2.50	0.35 ±0.01	23.82 ±2.28	14.05 ±0.50	2.69 ±0.24	0.18 ±0.02
SIF 低	470.87 ±22.87	189.98 ±2.70 ^a	0.40 ±0.02	25.43 ±1.35	16.45 ±0.53 ^b	2.56 ±0.28	0.16 ±0.02
SIF 中	462.15 ±18.53	195.85 ±2.10	0.41 ±0.02	26.21 ±1.22	16.49 ±0.50 ^b	2.04 ±0.15 ^b	0.12 ±0.01 ^b
SIF 高	449.05 ±16.34	187.43 ±2.00 ^a	0.42 ±0.02	26.32 ±4.04	16.46 ±0.85 ^b	1.83 ±0.22 ^{bc}	0.11 ±0.01 ^{bc}

注: b 与 Aβ1 - 42 组比较 $P < 0.05$; a 与对照组比 $P < 0.05$; c 与 SIF 低剂量组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

学习记忆和认知能力的进行性下降是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的主要临床特征。β淀粉样肽 (β - amyloid peptides, Aβ) 是 AD 主要病理改变老年斑的主要成分。Hardy^[5]等提出的淀粉样蛋白级联学说认为, Aβ 在大脑皮层形成不可逆的沉积是 AD 病理发生的早期关键性事件。研究发现, Aβ 与学习记忆功能关系密切, 脑内注射 Aβ 可使动物产生与 AD 相似的神经行为障碍和记忆缺损症状^[6]。本课题组前期研究已证实, Aβ 均可引起神经细胞毒性作用, 其作用机制与 Aβ 介导的神经细胞及其线粒体氧化损伤有关^[7]; 同时, 采用 Aβ 侧脑室注射可引起大鼠的空间学习记忆能力降低和脑组织淀粉样蛋白的表达增加。

大豆异黄酮 (soybean isoflavones, SIF) 因其结构特点而表现出抗氧化作用, 对多种神经退行性疾病的神经保护作用得到了广泛关注。大鼠体外实验表明, 大豆中植物雌激素通过抑制 Caspase 酶级联反应和减少活性氧的产生发挥神经细胞保护作用^[8]。动物研究也显示, 对卵巢切除大鼠膳食补充 SIF 10 个月之后, 大鼠的记忆力有明显的改善, 且表现出了剂量 - 反应关系^[9]。

Morris 水迷宫测试法中的定位航行实验通过检测大鼠平均逃避潜伏期和总路程来反映其获取空间信息和学习的能力, 而空间探索实验检测大鼠跨越原平台位置的次数可以判断动物记忆贮存能力及提取再现能力。本研究结果显示, Aβ1 - 42 脑内定位注射能使大鼠学习记忆能力明显降低, 表现为大鼠平均逃避潜伏期和总路程显著延长 ($P < 0.05$), 在平台象限游泳的距离的百分比显著减少 ($P < 0.05$), 而 SIF 改善了 Aβ 染毒大鼠的学习记忆能力 ($P < 0.05$); SIF 各组间比较, SIF 高剂量组潜伏期比低剂量组明显缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

提示 SIF 可拮抗 Aβ 的神经毒性作用, 改善大鼠的空间学习记忆能力, 在一定范围内表现出了剂量 - 反应关系。

研究发现, Aβ 神经毒性机制可能主要是由 Aβ 本身可作为氧自由基供体或诱导活性氧的产生所决定^[10], 大量自由基的产生而引起的脂质过氧化损伤可能与学习记忆功能障碍有关。本研究结果显示, SIF 能提高血清 AOC 水平和 GSH - Px 活力, 降低 MDA 水平, 改善了机体的氧化还原状态, 维持氧化还原体系的平衡, 提高了机体的抗氧化水平。SIF 中、高剂量组血清 AOC 水平高于低剂量组 ($P < 0.05$), 并且剂量 - 反应性降低 MDA 水平。提示 SIF 可拮抗 Aβ 引起的氧化损伤作用, 且在一定的范围内具有剂量 - 反应关系。

自由基的过量生成导致神经细胞的氧化损伤在 AD 发病中的作用已经得到了证实, 其中矿物元素在这个过程中影响不容忽视。越来越多的证据表明, 矿物元素尤其是铜、锌和铁参与了 AD 的发病过程^[11, 12]。铜和铁能产生有氧化活性的物质从而损害高分子物质的结构和功能; 铜还能通过抑制 GSH - Px 的活性而阻止体内过氧化物和自由基的清除^[11]; 锌可抑制脂肪的过氧化反应, 缺锌和缺锰时, 体内产生的自由基不能被灭活或清除, 导致细胞死亡, 进一步引发痴呆。上海地区老人流行病学调查 (2003) 结果显示, 缺乏钙和某些微量元素可导致机体抗氧化水平较低, 提示维持矿物元素在体内的正常水平对于防治老年痴呆至关重要。本研究中, Aβ1 - 42 染毒可对大鼠脑组织中的多种微量元素造成影响, SIF 各剂量组均表现出脑组织锌上升而铜下降的趋势。另外, 铜/锌比值常用来评价老年性痴呆, 本研究结果显示, SIF 各剂量组铜/锌值比模型组显著降低 ($P < 0.05$)。这就提示了 SIF 能通过调节脑内矿物元素的平衡, 减轻 Aβ 介导的脑神经细胞损伤, 而发

论著

国内外食品工业用加工助剂管理的比较研究

张俭波 王竹天 刘秀梅

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021)

摘 要:目的 探询我国食品工业用加工助剂管理方面存在的不足,提出建议。方法 收集国际食品法典委员会、澳大利亚、美国、法国、日本、加拿大和我国食品工业用加工助剂管理规定进行比较研究。结果 对收集到的法规、标准从加工助剂的定义、使用规定、功能分类等方面进行了比较,发现我国食品工业用加工助剂的定义不够明确、具体,缺乏对加工助剂的功能作用、使用范围和使用量(或残留量)的规定。结论 需要参考其他国家管理法规,结合我国加工助剂的实际应用情况,对我国加工助剂的管理规定进行完善。

关键词:食品加工工业;食品添加剂;组织和管理

挥神经保护作用,并且表现出了一定的剂量 - 反应关系。

综上所述,SIF 预防 Aβ 介导的神经毒性作用,可能是通过改善机体氧化还原状态,提高抗氧化水平,调节脑内矿物元素的平衡,进而改善大鼠的空间学习记忆能力,发挥其神经保护作用,并且在一定范围内表现出剂量 - 反应关系。

参考文献

[1] FROST D, GORMAN P M, YIP C M, et al. Co-incorporation of Aβeta 40 and A βeta 42 to form mixed pre-fibrillar aggregates [J]. Biochemistry, 2003, 270: 654-663.

[2] GEORGANOPOULOU D G. Nanoparticle based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease [J]. Science, 2005, 102: 2273-2276.

[3] DONNA K A, DENISE V M, ELIZABETH B C, et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the soy and postmenopausal health in aging (SOPHIA) study [J]. Menopause, 2003, 10: 196-202.

[4] 肖荣,赵海峰,李秀花,等. 大豆异黄酮联合叶酸对胎鼠脑细胞 Pax3 和 Cx43 表达的影响[J]. 营养学报, 2007, 29(2): 178-185.

[5] HARDY J, SELKOE D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics [J]. Science, 2002, 297: 353-356.

[6] HUANG H J, LIANG K C, CHEN C P, et al. Intrahippocampal

administration of Aβ1-40 impairs spatial learning and memory in hyperglycemic mice [J]. Neurobiology of Learning and Memory, 2007, 87(4): 483-494.

[7] 李丽,张杰,余焕玲,等. β 淀粉样肽 31-35 介导的神经细胞线粒体损伤及机制研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2008, 20(2): 107-110.

[8] WANG C N, CHI C W, LIN Y L, et al. The neuroprotective effects of phytoestrogen on amyloid protein-reduced toxicity are mediated by abrogating the activation of caspase cascade in rat cortical neurons [J]. Biol Chemistry, 2001, 276: 5287-5295.

[9] PAN Y, ANTHONY M, WATSON S, et al. Soy phytoestrogens improve radial arm maze performance in ovariectomized retired breeder rats and do not attenuate benefits of 17β-estradiol treatment [J]. Menopause, 2000, 7: 230-235.

[10] DANIELLE G S, ROBERTO C, KEVIN J B. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid β-peptide [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2007, 1768: 1976-1990.

[11] SQUITTI R, PASQUALETTI P, CASSETTA E, et al. Elevation of serum copper levels discriminates Alzheimer's disease from vascular dementia [J]. Neurology, 2003, 60: 2013-2014.

[12] HOUSEA E, COLLINGWOOD J, KHAN A, et al. Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro formation of amyloid fibrils of Aβeta42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimer's Dis, 2004, 6: 291-301.

[收稿日期: 2008 - 09 - 18]

中图分类号: R15; O629. 72 文献标识码: A 文章编号: 1004 - 8456(2009)01 - 0004 - 05

基金项目: 国家十一五科技支撑计划支持(2006BAK02A05)

作者简介: 张俭波 男 博士生

通讯作者: 王竹天 男 研究员