

远志总皂苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马脑源性神经营养因子及酪氨酸蛋白激酶 B 表达的影响

陈伟荣 燕毅男 崔红丽 李新毅

【摘要】 目的 观察远志总皂苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区脑源性神经营养因子 (BDNF) 及其特异性受体酪氨酸蛋白激酶 B (TrkB) 表达的影响, 探讨远志总皂苷对阿尔茨海默病的干预作用机制。**方法** 雄性 Wistar 大鼠被随机分为生理盐水组 (正常对照组)、阿尔茨海默病模型组 (模型组), 以及远志总皂苷低剂量 (12.50 mg/ml) 和高剂量 (37.50 mg/ml) 组; 采用 D-半乳糖致衰老联合鹅膏蕈氨酸损毁基底前脑 Meynert 核法建立阿尔茨海默病大鼠模型, 免疫组织化学染色检测大鼠海马 CA1 区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平。**结果** BDNF 和 TrkB 阳性物质呈棕黄色, 主要表达于海马 CA1 区神经元胞膜。模型组大鼠海马 CA1 区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平为 0.30 ± 0.02 和 0.21 ± 0.07 , 低于正常对照组的 0.47 ± 0.02 和 0.46 ± 0.05 (均 $P = 0.000$); 与模型组相比, 远志总皂苷低剂量组 (0.35 ± 0.05 , 0.32 ± 0.07) 和高剂量组 (0.43 ± 0.05 , 0.37 ± 0.03) 大鼠海马 CA1 区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平均显著升高 (均 $P = 0.000$), 但以高剂量组升高更为显著 (均 $P = 0.000$)。**结论** 远志总皂苷可以显著升高阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平, 且具有剂量依赖性, 这可能是其改善认知功能的机制之一。

【关键词】 远志; 皂苷类; 阿尔茨海默病; 海马; 脑源性神经营养因子; 受体蛋白质酪氨酸激酶类; 疾病模型, 动物

Effects of tenuigenin on the expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor tyrosine protein kinase B in the hippocampus of Alzheimer's disease model rats

CHEN Wei-rong, YAN Yi-nan, CUI Hong-li, LI Xin-yi

Department of Neurology, Shanxi Dayi Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030032, Shanxi, China

Corresponding author: LI Xin-yi (Email: xinyili2003@aliyun.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of tenuigenin (TEN) on expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and its receptor tyrosine protein kinase B (TrkB) in the hippocampal CA1 region of Alzheimer's disease (AD) model rats. **Methods** Sixty male Wistar rats were divided randomly into 4 groups: the control group, the model group, 12.50 mg/ml TEN group and 37.50 mg/ml TEN group. AD model rats were made by injecting ibotenic acid into Meynert basal nuclei of aging rats induced by D-galactose. The expressions of BDNF and its receptor TrkB in the hippocampal CA1 region were measured by immunohistochemistry method. **Results** The positive expressions of BDNF and TrkB were pale brown and mainly in neuronal cell membrane of the hippocampal CA1 region measured by immunohistochemistry method. The average absorbance values of BDNF and its receptor TrkB in the control group were 0.47 ± 0.02 and 0.46 ± 0.05 , while in the model group were 0.30 ± 0.02 and 0.21 ± 0.07 which were significantly lower than that of the control group ($P = 0.000$, for all). The average absorbance values of BDNF and its receptor TrkB in 12.50 mg/ml TEN group were 0.35 ± 0.05 and 0.32 ± 0.07 , which were significantly higher than that of the model group ($P = 0.000$, for all) and 37.50 mg/ml TEN group were 0.43 ± 0.05 and 0.37 ± 0.03 , which were significantly higher than that of the model group ($P = 0.000$, for all). The average

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.011

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 81173455); 山西省科技攻关项目 (项目编号: 20120321039-02)

作者单位: 030032 太原, 山西医学科学院 山西大医院神经内科

通讯作者: 李新毅 (Email: xinyili2003@aliyun.com)

absorbance values of BDNF and its receptor TrkB in 37.50 mg/ml TEN group increased significantly than that in 12.50 mg/ml TEN group ($P = 0.000$). **Conclusions** TEN can dose-dependently increase BDNF and its receptor TrkB expression in the hippocampal CA1 region of Alzheimer's disease model rats, which may partly explain the beneficial effects of TEN on cognitive function.

【Key words】 Polygala tenuifolia; Saponins; Alzheimer disease; Hippocampus; Brain-derived neurotrophic factor; Receptor protein-tyrosine kinases; Disease models, animal

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81173455) and Shanxi Provincial Science and Technology Key Project (No. 20120321039-02).

阿尔茨海默病为一种神经变性疾病,主要表现为认知功能进行性减退。随着世界人口老龄化的进程,其患病率不断增加,最新报道,截至 2050 年,全世界生活不能自理的老年人口将增至 2.77 亿,其中 50% 为阿尔茨海默病患者^[1]。然而,目前尚无特效药物可以逆转或阻止其病情进展。突触功能障碍是阿尔茨海默病主要病理生理学特征之一,而脑源性神经营养因子(BDNF)在突触可塑性中发挥重要作用,阿尔茨海默病患者海马 BDNF mRNA 表达水平明显降低^[2]。长时程增强(LTP)是反映突触功能可塑性的理想指标,BDNF 能与其特异性受体酪氨酸蛋白激酶 B(TrkB)结合,促进长时程增强^[3]。目前,基于 BDNF 对突触功能修复以治疗神经变性疾病的方法引起了研究者的极大兴趣^[4]。远志是一种常用的益智中药,我们的前期研究发现其主要成分为远志总皂苷(TEN),具有保护胆碱能系统、促进长时程增强、提高阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力之功效^[5-7]。在本研究中,我们进一步观察远志总皂苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平的影响,旨在深入探讨其预防和治疗阿尔茨海默病的可能机制。

材料与方 法

一、实验材料

1. 实验动物 清洁级健康雄性 Wistar 大鼠共计 60 只,体重(250 ± 20) g,由山西医科大学实验动物中心提供,大鼠自由摄食、饮水,昼夜节律光照。

2. 试剂与仪器 (1)试剂与药品:远志总皂苷(生药含量:1 g/25 g)由山西大学中医药现代研究中心提供,4 ℃避光保存,以生理盐水配制成 12.50 和 37.50 mg/ml 的溶液备用。D-半乳糖(D-Gal)为上海恒信化学试剂有限公司产品,以生理盐水配制成 0.96% 的溶液备用。鹅膏蕈氨酸(1BO)购自美国 Sigma 公司。免疫试剂中 I 抗工作液[含兔抗大鼠 BDNF 和兔抗大鼠 TrkB 单克隆抗体,工作浓度均为

1 : 100],通用型 SA1022 免疫组织化学检测试剂盒[含生物素标记的山羊抗兔 IgG II 抗(1 : 100)和链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(1 : 100)],以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。(2)实验仪器:MP8003 型脑立体定位仪由深圳市瑞沃德生命科技有限公司提供。

二、实验方法

1. 阿尔茨海默病大鼠模型制备 (1)动物分组:本组 60 只大鼠通过编号、选取随机数字、排序以实现随机化分组。分为生理盐水组(正常对照组)、阿尔茨海默病模型组(模型组)、远志总皂苷低剂量(12.50 mg/ml)治疗组(低剂量组)和远志总皂苷高剂量(37.50 mg/ml)治疗组(高剂量组),每组各 15 只大鼠。(2)模型制备:模型组和远志总皂苷高、低剂量组大鼠均经腹腔注射质量分数为 0.96% 的 D-半乳糖溶液(0.50 ml/100 g),共连续注射 6 周;远志总皂苷高、低剂量组大鼠同时每日以不同浓度远志总皂苷(1 ml/100 g)灌胃;正常对照组大鼠经腹腔注射和灌胃以等量生理盐水。模型制备第 43 天,模型组和远志总皂苷高、低剂量组大鼠以质量分数为 7% 的水合氯醛溶液(0.30 ml/100 g)腹腔注射麻醉、固定于脑立体定位仪,行颅顶皮肤正中切口并显露至颅骨,于前囟后 1.40 mm、中线旁 2.30 mm 处,两侧各钻一小孔,于脑立体定位仪上固定微量加样器,并以此定位点向下垂直进针 7 mm,注射鹅膏蕈氨酸溶液(2 g/L),每侧各 1 μl,行基底前脑 Meynert 核损毁并留针约 5 min,正常对照组大鼠采用同样方法注射等量生理盐水,然后缓慢拔针、逐层缝合。模型制备后常规饲养,远志总皂苷高、低剂量组大鼠继续以远志总皂苷灌胃 2 周,正常对照组大鼠以等量生理盐水灌胃。(3)结果判断:采用 Morris 水迷宫实验之定位航行实验,评价大鼠空间学习记忆能力,评价指标为大鼠发现圆形安全平台所需时间即逃避潜伏期(EL)^[4]。

2. 免疫组织化学染色检测大鼠海马 CA1 区

BDNF 及 TrkB 表达变化 (1) 脑组织切片制备: 以 7% 水合氯醛溶液 (0.30 ml/100 g) 腹腔注射麻醉大鼠后开胸、开腹, 充分显露心脏和肝脏, 经左心室插管、剪开右心耳。以 250 ml 生理盐水快速灌注心脏至肝脏变白, 右心室流出澄清液体后以 40 g/L 多聚甲醛溶液灌注固定至大鼠肢体僵硬, 断头取脑, 置 4 °C、40 g/L 多聚甲醛溶液固定 4~6 h, 脱水、透明、石蜡包埋, 海马组织连续冠状位切片, 层厚 4 μm。(2) 免疫组织化学染色 (SABC 法): 脑组织切片常规脱蜡; 以体积分数为 3% 过氧化氢溶液灭活内源性酶、蒸馏水连续冲洗 3 次; 高温、高压修复 2 min, 磷酸盐缓冲液冲洗 3 min (×3 次); 以体积分数为 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 封闭、37 °C 恒温箱反应 30 min; 滴加兔抗大鼠 BDNF (1:100) 和兔抗大鼠 TrkB (1:100) 单克隆 I 抗, 4 °C 过夜; 次日复温 30 min, 磷酸盐缓冲液冲洗 3 min (×3 次); 滴加生物素标记的山羊抗兔 IgG II 抗, 37 °C 恒温箱反应 20 min, 磷酸盐缓冲液冲洗 5 min (×3 次); 滴加链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物 (SABC), 37 °C 恒温箱反应 20 min, 磷酸盐缓冲液冲洗 5 min (×3 次)。DAB 显色、蒸馏水终止显色反应、苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。阴性对照以质量分数为 10% 的磷酸盐缓冲液替代 I 抗行免疫组织化学染色, 其余步骤如前, 光学显微镜下观察海马神经元形态。(3) 结果判断: BDNF 和 TrkB 阳性物质着色呈棕黄色, 主要表达于海马 CA1 区神经元胞膜, 每张切片随机观察海马 CA1 区 5 个视野, 采用 BI-2000 医学图像分析系统检测单一视野中 BDNF 和 TrkB 光密度 (OD) 值, 取平均值。

三、统计分析方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 经正态性检验和方差齐性检验, 满足条件者采用单因素方差分析, 两两比较行 SNK-*q* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

光学显微镜观察显示, 不同处理组大鼠海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 阳性物质主要表达于神经元胞膜 (图 1, 2)。正常对照组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列规则、密集, 染色较深; 模型组大鼠阳性神经元排列欠规则、分布稀疏, 染色较淡, 其海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达水平低于正常对照组 (均 $P =$

0.000); 远志总皂苷高、低剂量组大鼠阳性神经元排列较模型组规则, 染色较深, 其海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达水平高于模型组 (均 $P = 0.000$), 而且高剂量组大鼠两物质表达水平平均高于低剂量组 (均 $P = 0.000$; 表 1, 2)。

讨 论

胆碱能系统损害和突触可塑性降低在阿尔茨海默病的发病中至关重要。动物实验结果显示, BDNF 可以通过基底前脑胆碱能系统调节阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力, 并通过调节突触传递易化长时程增强而改善突触可塑性^[8]。

BDNF 是由德国神经生物学家 Barde 等^[9]首次从猪脑组织中提取的神经营养因子, 主要分布于中枢神经系统突触密集的海马、丘脑、大脑皮质等区域。BDNF 通过与受体相结合发挥其生物学功能, 其高亲和力受体 Trk 可以分为 TrkA、TrkB 和 TrkC 共 3 种, 其中 TrkB 是 BDNF 之特异性受体。据文献报道, BDNF 与 TrkB 结合, 在突触功能可塑性中发挥重要作用^[10]。动物实验结果显示, 敲除 BDNF 基因的小鼠, 其海马 CA1 区长时程增强减弱, 而补充外源性 BDNF 可诱导长时程增强, 脑组织切片中加入抗 TrkB 抗体后其长时程增强现象即被抑制, 表明无论是外源性或内源性 BDNF 均可提高长时程记忆力, TrkB 亦在长时程增强的形成中发挥一定作用^[2]。BDNF 通过突触前和突触后两种机制参与记忆功能的长时程增强。在突触前, BDNF 通过促进突触囊泡磷酸化而增加谷氨酸释放^[11], 具体机制尚不十分清楚, 最近有学者通过体外分离培养大鼠原代皮质神经元的方法, 首次提出酪氨酸激酶 Src 通过促进 TrkB 充分活化而增加 BDNF 与 TrkB 的结合, 促进磷脂酶 C- $\gamma 1$ (PLC- $\gamma 1$) 磷酸化, 诱导谷氨酸释放, 在 BDNF/TrkB/PLC- $\gamma 1$ 信号转导通路中发挥正反馈作用^[12]。在突触后, BDNF 与 TrkB 结合, 激活 TrkB, 使 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体亚单位 NR1 和 NR2B 磷酸化, 从而增加钙离子内流, 进而促进长时程增强^[13], 同时还可以通过增强钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 磷酸化致 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体亚基谷氨酸受体 1 (GluR1) 磷酸化而直接参与长时程增强^[14]。对于 BDNF 与 TrkB 结合后的细胞内信号转导途径, 目前大多数研究支持 Ras-MAPK 级联激活介导其在长时

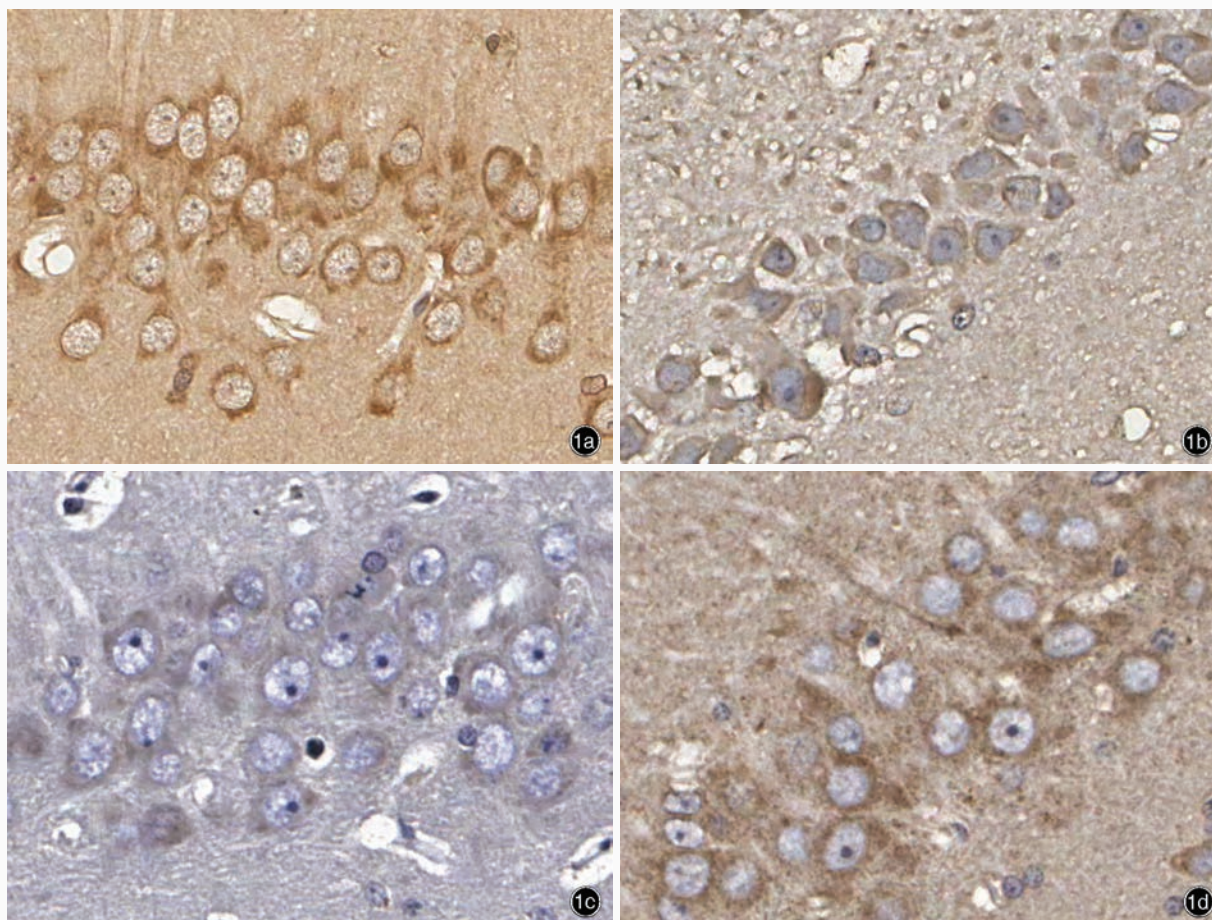


图 1 不同处理组大鼠海马 CA1 区 BDNF 表达变化 免疫组织化学染色(SABC法) ×400 1a 正常对照组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列规则、密集,染色较深 1b 模型组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列欠规则、分布稀疏,空泡变性,神经元缺失,染色略浅 1c 远志总皂苷低剂量组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列较模型组规则,染色较深 1d 远志总皂苷高剂量组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列较模型组规则,染色较深

Figure 1 BDNF positive-stained neurons in the hippocampal CA1 region of different groups. Immunohistochemical staining (SABC) ×400 Positive-stained neurons in control group showed dense and regular arrangement and deep staining (Panel 1a). Positive neurons in model group showed sparse and irregular arrangement, neuronal loss and vacuolar degeneration with shallow staining (Panel 1b). Positive neurons with 12.50 mg/ml TEN group were more regular than that in model group with deep staining (Panel 1c). Positive neurons in 37.50 mg/ml TEN group were more regular than that in model group with deep staining (Panel 1d).

程增强中发挥作用。

有研究显示, BDNF 及其受体 TrkB 退行性变更显著, 尤其在阿尔茨海默病等认知功能障碍性疾病中二者 mRNA 表达水平明显下降^[15]。提示升高海马 BDNF 及其受体 TrkB 表达对突触可塑性降低性疾病, 尤其是阿尔茨海默病不失为一种较理想的治疗方法。远志是著名的益智中药, 始载于《神农本草经》, 至今已有 2000 余年的临床实践, 近年来, 国内一些研究小组已就远志的抗衰老、益智作用及其可能机制展开了探索性研究。我们研究小组的前期动物实验结果表明, 远志的主要成分远志总皂苷不但可以升高海马 nAChR α 7 亚基、nAChR α 4 亚基表

达水平而改善胆碱能系统功能; 而且可以升高突触后致密物 95(PSD95)、NMDA 受体 NR2A 表达, 以及促进海马 CA1 区长时程增强而改善突触可塑性, 从而提高阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力^[5-7]。本研究采用 D-半乳糖亚急性致衰老联合鹅膏蕈氨酸损毁双侧基底前脑 Meynert 核制备大鼠模型, 结果显示, 模型组大鼠 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平显著低于正常对照组, 此与之前的实验结果相一致。远志总皂苷高、低剂量组大鼠 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平显著高于模型组, 远志总皂苷存在剂量依赖性, 可据此升高 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平。表明远志总皂苷可以通过上调 BDNF 及其受体

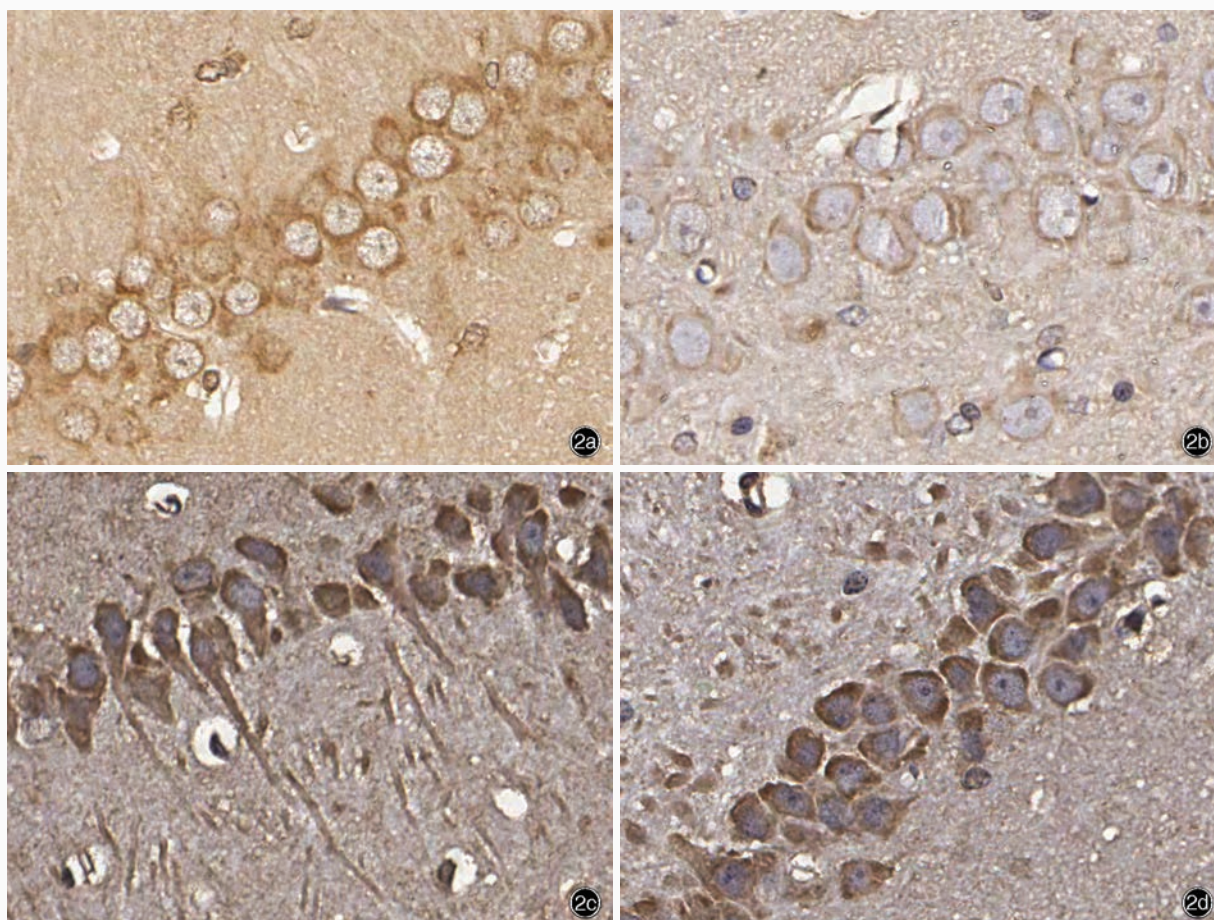


图 2 不同处理组大鼠海马 CA1 区 TrkB 表达变化 免疫组织化学染色(SABC 法) ×400 2a 正常对照组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列规则、密集,染色较深 2b 模型组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列欠规则且分布稀疏,空泡变性,染色略浅 2c 远志总皂苷低剂量组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列较模型组规则,染色较深 2d 远志总皂苷高剂量组大鼠海马 CA1 区阳性神经元排列较模型组规则,染色较深

Figure 2 Changes of TrkB positive-stained neurons in the hippocampal CA1 region of different groups. Immunohistochemical staining (SABC) ×400 Positive-stained neurons in control group showed dense and regular arrangement and deep staining (Panel 2a). Positive neurons in model group showed sparse and irregular arrangement, neuronal loss and vacuolar degeneration with shallow staining (Panel 2b). Positive neurons with 12.50 mg/ml TEN group were more regular than that in model group with deep staining (Panel 2c). Positive neurons in 37.50 mg/ml TEN group were more regular than that in model group deep staining (Panel 2d).

表 1 不同处理组大鼠海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, OD 值)

Table 1. Comparison of expression levels of BDNF and TrkB in hippocampal CA1 region of model rats among different groups ($\bar{x} \pm s$, OD value)

Group	N	BDNF	TrkB
Control (1)	15	0.47 ± 0.02	0.46 ± 0.05
Model (2)	15	0.30 ± 0.02	0.21 ± 0.07
TEN 12.50 mg/ml (3)	15	0.35 ± 0.05	0.32 ± 0.07
TEN 37.50 mg/ml (4)	15	0.43 ± 0.05	0.37 ± 0.03
F value		59.943	47.612
P value		0.000	0.000

TEN, tenuigenin, 远志总皂苷; BDNF, brain-derived neurotrophic factor, 脑源性神经营养因子; TrkB, tyrosine protein kinase B, 酪氨酸蛋白激酶 B

表 2 不同处理组大鼠 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达水平的两两比较

Table 2. Paired comparison of BDNF and TrkB expression levels in hippocampal CA1 region among different groups

Paired comparison	P value	
	BDNF	TrkB
(1) : (2)	0.000	0.000
(2) : (3)	0.000	0.000
(2) : (4)	0.000	0.000
(3) : (4)	0.000	0.000

BDNF, brain-derived neurotrophic factor, 脑源性神经营养因子; TrkB, tyrosine protein kinase B, 酪氨酸蛋白激酶 B

TrkB 表达水平,而改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力。远志总皂苷上调 BDNF 及其受体 TrkB 表达,以及二者结合后在突触可塑性中易化长时程增强的具体作用位点和相关的信号转导通路尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013. Journey of caring: an analysis of long-term care for dementia. London: Alzheimer Dis Int, 2013: 9.
- [2] Hock C, Heese K, Huette C, Rosenberg C, Otten U. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain - derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. Arch Neurol, 2000, 57:846-851.
- [3] Bramham CR, Panja D. BDNF regulation of synaptic structure, function, and plasticity. Neuropharmacology, 2014, 76 Pt C:610-602.
- [4] Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease - modifying strategy for neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci, 2013, 14:401-416.
- [5] Zhao DP, Li XF, Chen SS, Jing W, Xing J, Mu JX, Li XY. Effects of tenaigenin on learning, memory and expression of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha-7 in hippocampus in Alzheimer disease rats. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2012, 19:349-353. [赵大鹏, 李晓峰, 陈树沙, 景玮, 邢婕, 穆俊霞, 李新毅. 远志总皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆及海马 nAChR α 7 亚基的影响. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19:349-353.]
- [6] Chen SS, Zhao DP, Li XY. A study of tenaigenin in polygala enhancing synaptic plasticity in AD rats induced by ibotenic acid. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2012, 19:449-452. [陈树沙, 赵大鹏, 李新毅. 远志总皂苷增强鹅膏蕈氨酸诱导阿尔茨海默病大鼠的突触可塑性研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19:449-452.]
- [7] Li XF, Zhao DP, Chen SS, Jing W, Li XY. The effects of tenuigenin on expression of nAChR α 4 and PSD - 95 in Alzheimer's disease model rats. Shen Jing Yao Li Xue Bao, 2011, 1:16-22. [李晓峰, 赵大鹏, 陈树沙, 景玮, 李新毅. 远志总皂苷对 AD 模型大鼠海马 nAChR α 4 及 PSD-95 表达的影响. 神经药理学报, 2011, 1:16-22.]
- [8] Tapia - Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. Brain Res Rev, 2008, 59:201-220.
- [9] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mallinalian brain. EMBO J, 1982, 1: 549-553.
- [10] Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17:325-330.
- [11] Edelmann E, Lessmann V, Brigadski T. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. Neuropharmacology, 2014, 76 Pt C:610-627.
- [12] Zhang Z, Fan J, Ren Y, Zhou W, Yin G. The release of glutamate from cortical neurons regulated by BDNF via the TrkB/Src/PLC- γ 1 pathway. J Cell Biochem, 2013, 114:144-151.
- [13] Madara JC, Levine ES. Presynaptic and postsynaptic NMDA receptors mediate distinct effects of brain - derived neurotrophic factor on synaptic transmission. J Neurophysiol, 2008, 100:3175-3184.
- [14] Zeng Y, Zhao D, Xie CW. Neurotrophins enhance CaMK II activity and rescue amyloid- β -induced deficits in hippocampal synaptic plasticity. J Alzheimers Dis, 2010, 21:823-831.
- [15] Lai H, Zhao HH, Zeng L, Lü YL. BDNF and TrkB mRNA expression in aged hippocampus neurons and their relationship with learning and memory. Jie Pou Ke Xue Jin Zhan, 2004, 10: 353-356. [赖红, 赵海花, 曾亮, 吕永利. 老龄海马的 BDNF 及 TrkB mRNA 表达与学习记忆的关系. 解剖科学进展, 2004, 10: 353-356.]

(收稿日期:2014-03-14)

中国医师协会第七届神经内科医师大会通知

为进一步推动我国神经内科事业的发展、促进我国神经内科专业医护人员临床技能的提高,中国医师协会、中国医师协会神经内科医师分会拟定于 2014 年 6 月 19-22 日在重庆市国际会展中心召开“中国医师协会第七届中国神经内科医师大会”。

“中国医师协会第七届神经内科医师大会”是中国医师协会的年度学术盛会,遵循“贴近临床、行业培训、维权管理”的理念,继续开展临床专科医师培训班并颁发由中国医师协会认证的培训证书。本次会议还将成立中国医师协会神经内科医师分会青年委员会和中国医师协会神经内科医师分会各亚专业委员会。

会议期间将设立多个分会场,对当前神经内科医师临床诊断与治疗、专业技能、医师维权等关键问题进行深入交流和探讨。内容包括:(1)神经内科技术培训。神经介入培训、神经影像培训、脑电图培训、神经电生理培训、神经超声培训、神经重症监护培训、神经内科专科护理培训等。(2)学术报告。邀请国内外著名专家讲授神经病学临床研究最新进展。(3)疑难病例讨论与医患互动。神经内科疑难病例讨论及神经内科患者教育、生活指导等医患互动活动。(4)热点讨论。邀请部分国家卫计委、中国医师协会及重庆市卫计委领导、法律专家、新闻媒体代表等围绕医学伦理学、医师法律维权、医改现状和意见等当前热点问题进行现场讨论。欢迎全国各医疗卫生机构、科研机构、高等院校从事神经内科临床、管理、科研的医护、技术及科研人员踊跃参加。与会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分 6 分。

联系人:张玉清(15123231810, Email: yqzhang216@163.com)、周新雨(15823996993, Email: 511640340@qq.com)。详情请登录中国医师协会神经内科医师分会网站 <http://sjnk.cmda.org.cn/>。