

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.005

## 鹿茸提取物对血管性痴呆大鼠模型的治疗作用及其机制

董晗<sup>1</sup>, 黄卫新<sup>1</sup>, 胡亚男<sup>2</sup>, 王越晖<sup>1</sup>, 赵建军<sup>3</sup>

(1. 吉林大学第一医院老年病科, 长春 130021; 2. 长春中医药大学基础医学院, 长春 130117;  
3. 长春中医药大学附属医院脑病中心, 长春 130117)

**[摘要]** 目的: 研究鹿茸提取物对血管性痴呆(vascular dementia, VaD)大鼠模型的治疗作用及其机制。方法: 选取120只Wistar大鼠, 通过结扎双侧颈总动脉造模, 将大鼠随机分为假手术组、模型组、西药组(盐酸多奈哌齐: 0.45 mg/kg)、中药不同剂量组(鹿茸提取物: 5~20 mg/kg)。术后3 d开始灌胃, 连续28 d。采用水迷宫实验分析大鼠定向及空间探索能力变化, HE染色评价海马区细胞形态学改变, 免疫组织化学判断Bcl-2表达水平变化, 蛋白质印迹法测定蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、真核细胞起始因子2 $\alpha$ (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , Eif2 $\alpha$ )表达水平变化。结果: 与模型组相比, 鹿茸提取物可使VaD大鼠定向航行能力及空间探索能力得到显著改善。HE染色提示鹿茸提取物不同剂量组大鼠海马细胞形态和排列方面不同程度改善。免疫组织化学结果显示鹿茸提取物处理后可提高大鼠海马细胞Bcl-2的表达。蛋白质印迹法显示鹿茸提取物可下调PERK, Eif2 $\alpha$ 的表达。结论: 鹿茸提取物对大鼠VaD模型具有一定治疗作用, 其机制可能与抑制PERK/Eif2 $\alpha$ 、上调Bcl-2表达有关。鹿茸提取物可能是治疗VaD的潜在药物。

**[关键词]** 鹿茸提取物; 血管性痴呆; 治疗作用; 分子机制

## Therapeutic effect of pilose antler extract on vascular dementia rat model and its mechanisms

DONG Han<sup>1</sup>, HUANG Weixin<sup>1</sup>, HU Yanan<sup>2</sup>, WANG Yuehui<sup>1</sup>, ZHAO Jianjun<sup>3</sup>

(1. Department of Geriatric Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021; 2. College of Basic Medical Science, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117; 3. Center of Encephalopathy, Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

**Abstract** **Objective:** To study the therapeutic effect of pilose antler extract on vascular dementia (VaD) and its mechanisms in rat model. **Methods:** One-hundred and twenty Wistar rats were randomly divided into the sham operation group, the model group, the western medicine group (donepezil hydrochloride: 0.45 mg/kg) and the Chinese herb group (pilose antler extract: 5–20 mg/kg). VaD model was established by bilateral common carotid artery

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-09

通信作者 (Corresponding author): 王越晖, Email: yuehuiwang300@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 吉林省卫生厅课题 (2014Q030)。This work was supported by the Program from Health Commission of Jilin Province (2014Q030), China.

ligation. Treatment was administrated by gavage from the third day post operation for 28 consecutive days. Water maze test was used to analyze the changes of navigation and space exploration ability in rats. HE staining was utilized to evaluate the morphological changes of hippocampal cells. Immunohistochemistry was used to evaluate the expression of Bcl-2. Western blot was used to detect the expression of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  (Eif2 $\alpha$ ). **Results:** Compared with the model group, pilose antler extract could significantly improve the directional navigation and space exploration ability of VaD rats. HE staining showed that the morphology and arrangement of hippocampal cells of rats in different dosage groups of pilose antler extract were improved in varying degrees. Immunohistochemistry showed that pilose antler extract could increase the expression of Bcl-2 in rat hippocampal cells. Western blot showed that the pilose antler extract could down-regulate the expression of PERK and Eif2 $\alpha$ . **Conclusion:** Pilose antler extract has a certain therapeutic effect on VaD model in rats. Its mechanism may be related to the inhibition of PERK/Eif2 $\alpha$  and the up-regulation of Bcl-2 expression. Therefore, pilose antler extract may be a potential drug for the treatment of VaD

**Keywords** pilose antler extract; vascular dementia; therapeutic effects; molecular mechanisms

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是一种因缺血性或出血性脑卒中而造成的认知、记忆和行为等认知功能障碍性综合征<sup>[1]</sup>。VaD是一种非常常见的痴呆类型<sup>[2-3]</sup>。目前对VaD的早期发现、早期诊断仍缺乏公认的标准,也缺乏有效的治疗手段。鹿茸是一种名贵的中药材,其表面覆盖毛发,内部由结缔组织、软骨、血管与大量神经纤维组成<sup>[4]</sup>。鹿茸提取物具有预防与治疗骨质疏松<sup>[5]</sup>与股骨头坏死<sup>[6]</sup>、促进精子生成及增强肌力等作用<sup>[6]</sup>。内质网应激在VaD的病理机制中发挥十分重要的作用<sup>[7]</sup>,有研究<sup>[8]</sup>报道鹿茸提取物可抑制内质网应激。蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)是内质网应激的效应蛋白之一,与痴呆的发病相关<sup>[9]</sup>。推测鹿茸提取物可能通过作用于PERK蛋白对VaD发挥治疗作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 动物及分组

选择8~10周龄雄性Wistar大鼠120只,体重(250 $\pm$ 30)g,购自辽宁长生生物技术有限公司,动物合格证号:SCXK(辽)2015-0001(合格证编号:211002300013510)。本研究获得长春中医药大学实验动物伦理委员会批准。120只大鼠随机挑选10只为假手术组。余110只进行造模,存活50只,随机分为5组,每组10只:模型组、西药组(盐酸多奈哌齐,0.45 mg/kg)及鹿茸提取物低剂量(5 mg/kg)、中剂量(10 mg/kg)、高剂量(20 mg/kg)组。模型组进行双侧颈总动脉永久性结扎,假手术组仅分离双侧颈

总动脉,不作结扎。术后3 d开始给药,连续灌胃28 d,1次/d。

### 1.2 材料及试剂

鹿茸由长春中医药大学药剂室提供。具体提取过程如下:将鹿茸浸入70%的无水乙醇,反复提取3次,每次1 h,混合提取滤液,再次滤过,将其减压并浓缩,乙醇回收,用8倍量的水加入药渣中,连续煮2次,每次1.5 h,再次滤过,将滤液与醇提取液合并,浓缩至一定体积。使用时用双蒸水稀释成适当浓度。置于4 $^{\circ}$ C冰箱保存。本研究其他试剂:盐酸多奈哌齐片(终浓度:0.045 mg/mL)购自卫材(中国)药业有限公司,戊巴比妥钠(终浓度3%)购自北京普博斯生物科技有限公司,注射用青霉素钠购自中国华北制药股份有限公司,苏木精、伊红购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DBA试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司,4%多聚甲醛购自北京索莱宝科技有限公司,SDS、丙烯酰胺、N-甲叉双丙烯酰胺、TEMED、Tris-Base及吐温-20购自上海生工生物工程有限公司,蛋白分子量标准购自美国Fermentas公司,5 $\times$  Bio-Rad购自美国Bio-Rad公司,ECL试剂盒购自美国Thermo-Scientific公司,兔PERK, Eif2 $\alpha$ 和 $\beta$ -actin抗体及辣根过氧化物酶标记二抗购自美国Proteintech Group公司。

### 1.3 仪器

Morris水迷宫(WMT-10)购自成都泰盟科技有限公司,高压蒸汽灭菌锅购自日本Hirayama公司,超净工作台购自苏州市净化有限公司,分

析天平购自上海舜宇恒平科学仪器有限公司, Nikon1671-HA倒置显微镜购自日本Nikon公司, RE-S2/RE S2C旋转蒸发器购自上海亚荣生化仪器厂, 蛋白质印迹法电泳装置和转膜系统购自美国Bio-Rad公司, 核酸蛋白定量仪购自德国Eppendorf公司。

#### 1.4 水迷宫行为学测定

准备50 cm高圆柱形水池, 直径为120 cm。将水池等分为I~IV共4个象限, 并且依次标记4个象限入水点。准备直径11 cm的跳台置于第IV象限内。水池内注入22~24 °C温水并保持恒温, 水位需没过平台2 cm。于水迷宫水池上方固定摄像头, 调试连接计算机装置, 使用Nold11s计算机软件自动记录大鼠游泳轨迹等信息。进行定位航行实验与空间探索实验, 记录和分析VaD大鼠的学习和记忆能力。

#### 1.5 海马组织病理学分析

使用3%戊巴比妥钠1 mL/kg腹腔注射麻醉大鼠。迅速剪下大鼠头部, 在冰盘上小心取出海马, 置于4%多聚甲醛中固定24 h以上, 石蜡包埋以备切片。将石蜡包埋组织切成厚约2 μm的切片, 先将切片置于70 °C的烤箱中进行烘烤, 烘烤后再置于50 °C烤箱中过夜。而后进行HE染色或免疫组织化学染色。

#### 1.6 蛋白质印迹法检测

获取一定量的海马组织, 研碎, 提取总蛋白, 用于蛋白质印迹法检测, 具体操作参照试剂盒说明。

#### 1.7. 统计学处理

采用SPSS 22.0处理数据, 结果表示为均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )。多组间总体比较采用单因素方差检验(正态分布且总体方差齐)或Kruskal-Willis *H*非参数检验(非正态分布或总体方差不齐)。组间比较采用SNK法或Mann-Whitney *U*非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鹿茸提取物对 VaD 大鼠的治疗作用

在4 d测试中, 不同组别大鼠前后比较逃避潜伏期均出现显著缩短(均 $P < 0.01$ )。从第4天起, 与模型组比较, 治疗组大鼠逃避潜伏期明显缩短(均 $P < 0.05$ ), 而鹿茸提取物中、高剂量组要优于西药组(均 $P < 0.05$ ), 但要劣于假手术组(均 $P < 0.01$ , 表1)。

空间探索实验结果表明: 鹿茸提取物中剂量组大鼠在有效区停留时间明显长于模型组( $P = 0.0268$ ), 但要短于假手术组( $P = 0.020$ )。西药组及中药提取物中、高剂量组大鼠经过平台次数显著多于模型组(均 $P < 0.0001$ ), 但要劣于假手术组(均 $P < 0.05$ , 表2)。

表1 定位航行实验结果( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Results of orientation navigation experiment ( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	逃避潜伏期/s			
	第1天 <sup>s</sup>	第2天 <sup>s</sup>	第3天 <sup>s</sup>	第4天 <sup>s</sup>
假手术组 <sup>a</sup>	39.93 ± 5.05*	23.05 ± 3.95*	19.14 ± 3.41*	11.21 ± 1.25*
模型组 <sup>a</sup>	53.02 ± 8.81	38.40 ± 7.50	25.14 ± 2.74	19.65 ± 3.13
西药组 <sup>a</sup>	48.49 ± 8.69	32.55 ± 4.54*	24.78 ± 2.69	17.14 ± 1.99*
中药高剂量组 <sup>a</sup>	44.55 ± 7.17*	28.75 ± 4.53*	18.08 ± 5.64*	14.14 ± 2.46*
中药中剂量组 <sup>a</sup>	42.13 ± 8.50*	30.68 ± 4.76*	23.94 ± 2.30	13.19 ± 2.28*
中药低剂量组 <sup>a</sup>	47.41 ± 3.74*	34.79 ± 5.91	24.50 ± 3.72	15.88 ± 2.27*

与模型组相比,  $*P < 0.05$ 。同一组内不同时间点总体比较,  $^aP < 0.01$ ; 同一时间点不同组间总体比较,  $^sP < 0.05$ 。

Compared with the model group,  $*P < 0.05$ . Total comparison among different time points in one group,  $^aP < 0.01$ ; total comparison among different groups in one time point,  $^sP < 0.05$ .

表2 空间探索实验结果( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Results of space exploration experiment ( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	有效区停留时间 <sup>s</sup> /min	经过平台次数 <sup>s</sup>
假手术组	1.35 ± 0.76*	3.50 ± 1.20*
模型组	0.60 ± 0.48	0.88 ± 0.64
西药组	0.67 ± 0.43	2.63 ± 1.06*
中药高剂量组	0.81 ± 0.49	2.25 ± 0.89*
中药中剂量组	0.90 ± 0.33*	2.38 ± 0.52*
中药低剂量组	0.61 ± 0.43	0.75 ± 0.71

与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。不同组间总体比较, <sup>s</sup> $P < 0.05$ 。  
Compared with the model group, \* $P < 0.05$ . Total comparison among different groups, <sup>s</sup> $P < 0.05$ .

### 2.3 鹿茸提取物对大鼠海马形态学的影响

HE染色显示:假手术组海马组织CA1区锥体细胞排列整齐、紧密,细胞轮廓清晰,细胞核呈卵圆形或圆形,核仁清楚;模型组锥体细胞排列紊乱、松散,细胞轮廓不清晰,部分细胞核核膜、核仁不清楚。中药提取物高、中、低剂量组和西药组大鼠海马细胞形态和排列方面有不同程度的改善(图1)。

### 2.3 鹿茸提取物对大鼠海马细胞 Bcl-2 表达的影响

与假手术组比较,模型组海马区细胞Bcl-2染色面积与平均光强度均明显降低(均 $P < 0.01$ )。与模型组比较,西药组、中药高剂量组海马区细胞Bcl-2染色面积与平均光强度均明显升高(均 $P < 0.05$ ;表3,图2)。

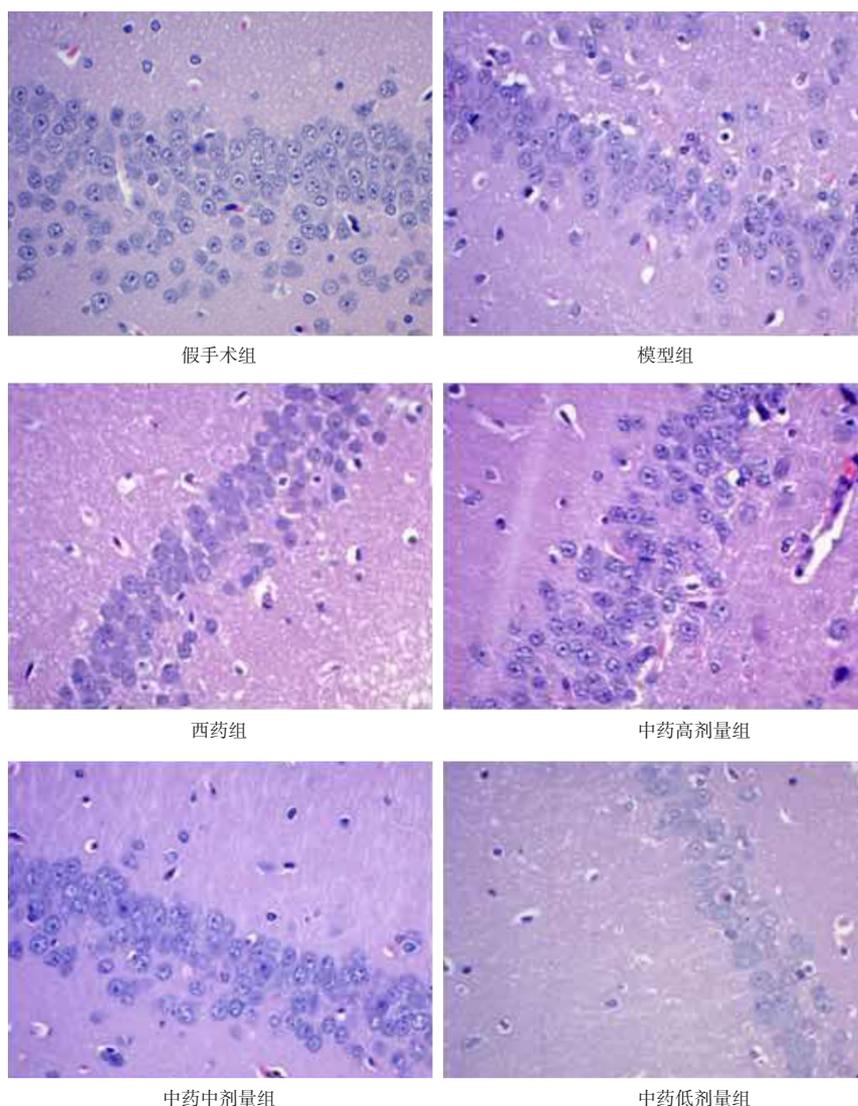


图1 不同组别大鼠海马CA1区锥体细胞形态(HE, ×400)

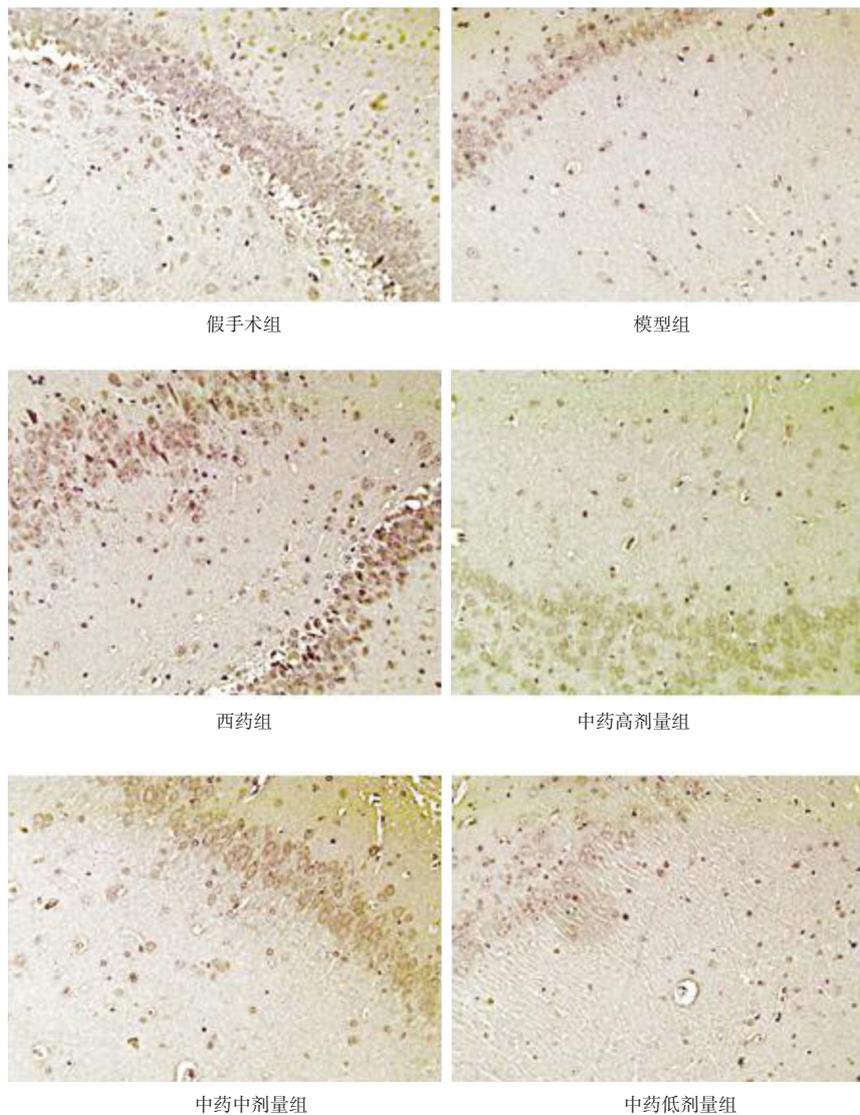
Figure 1 Morphology of pyramidal cells in hippocampal CA1 region of rats in different groups (HE, ×400)

表3 大鼠海马Bcl-2的表达( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Bcl-2 expression in hippocampus tissue of rats ( $n=20$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	染色面积 <sup>s</sup> /μm <sup>2</sup>	染色区光密度 <sup>s</sup>
假手术组	286.72 ± 124.58*	0.57 ± 0.07*
模型组	153.35 ± 38.75	0.49 ± 0.08
西药组	212.68 ± 88.06*	0.56 ± 0.07*
中药高剂量组	207.88 ± 89.16*	0.55 ± 0.06*
中药中剂量组	202.88 ± 76.52*	0.52 ± 0.08
中药低剂量组	190.51 ± 76.80	0.50 ± 0.04

与模型组比较, \* $P<0.05$ 。不同组间总体比较, <sup>s</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the model group, \* $P<0.05$ . Total comparison among different groups, <sup>s</sup> $P<0.05$ .

图2 不同组别大鼠海马细胞Bcl-2表达水平(免疫组织化学染色,  $\times 200$ )Figure 2 Expression of Bcl-2 in hippocampal cells of rats in different groups (immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

## 2.4 鹿茸提取物对大鼠海马细胞 PERK 和 Eif2 $\alpha$ 表达的影响

蛋白质印迹法结果显示：与假手术组比较，模型组大鼠海马细胞PERK表达水平显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较，西药组及中药中、低剂量组大鼠海马细胞PERK水平显著降低( $P<0.05$ ，图3)。与假手术组比较，模型组大鼠海马细胞真核细胞起始因子2 $\alpha$ (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ ，Eif2 $\alpha$ )表达水平显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较，西药组及中药高、中及低剂量组大鼠海马细胞Eif2 $\alpha$ 表达水平显著降低( $P<0.05$ ，图4)。

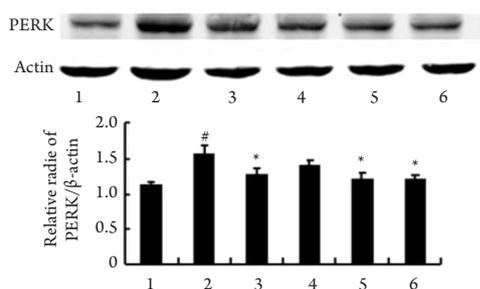


图3 蛋白质印迹法检测PERK蛋白表达水平

### Figure 3 Expression of PERK protein determined by Western blot

1: 假手术组; 2: 模型组; 3: 西药组; 4~6: 中药高、中、低剂量组。与假手术组相比,  $^{\#}P<0.05$ ; 与模型组相比,  $^*P<0.05$ 。

1: Sham operation group; 2: Model group; 3: Western medicine group; 4~6: High, intermediate, and low dose Chinese herb groups. Compared with the sham operation group,  $^{\#}P<0.05$ ; compared with the model group,  $^*P<0.05$ .

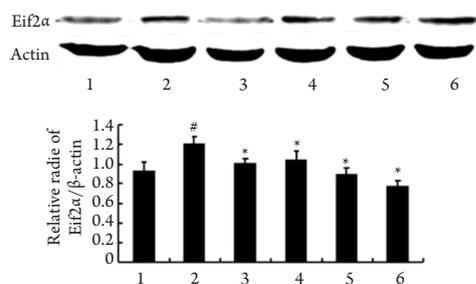


图4 蛋白质印迹法检测Eif2 $\alpha$ 蛋白表达

### Figure 4 Expression of Eif2 $\alpha$ protein determined by Western blot

1: 假手术组; 2: 模型组; 3: 西药组; 4~6: 中药高、中、低剂量组。与假手术组相比,  $^{\#}P<0.05$ ; 与模型组相比,  $^*P<0.05$ 。

1: Sham operation group; 2: Model group; 3: Western medicine group; 4~6: High, intermediate, and low dose Chinese herb groups. Compared with the sham operation group,  $^{\#}P<0.05$ ; compared with the model group,  $^*P<0.05$ .

## 3 讨论

痴呆是一种渐进性的、绝大多数情况下可逆的临床综合征，表现为认知及记忆功能障碍等，如记忆减退、言语障碍、日常活动出现一定困难，同时还伴有生理与心理功能的紊乱<sup>[10]</sup>。据2015年数据估计，全球约有4 680万痴呆人群，预计上述数字每20年增长1倍，到2050年增长到约1.3亿<sup>[10]</sup>。痴呆主要包括阿尔兹海默病、VaD与混合型痴呆。VaD占痴呆人群的17%~25%，在欧洲及中国其发病率为1.6%~1.7%<sup>[11-12]</sup>。作为近年来的研究重点，VaD的治疗受到越来越多研究者的关注。西药治疗VaD进展缓慢，而中药治疗VaD发展迅速。最近一项系统综述<sup>[13]</sup>结果提示：与观察等待及西药治疗相比，中药治疗可使患者在很大程度上获益。

有研究<sup>[5,14-16]</sup>表明：鹿茸提取物具有多种生物学功能。刘瑜等<sup>[14]</sup>报道鹿茸提取物能够显著降低糖尿病小鼠的血糖及血脂水平，并可调节饮食水平。鹿茸提取物对实验动物骨质疏松具有很好的治疗及预防作用<sup>[5,15]</sup>。赵静等<sup>[16]</sup>发现鹿茸提取物对损伤心肌具有明显的保护作用，其作用机制可能与调节心肌酶水平、降低心肌纤维化程度、促进缺血心肌恢复等有关。本研究发现鹿茸提取物对VaD大鼠具有一定治疗作用，定位航行实验及空间探索实验均提示鹿茸提取物可使VaD大鼠获益。此外，中药中、高剂量组治疗效果不劣于甚至有优于西药治疗组趋势。

形态学分析发现：鹿茸提取物不同剂量组大鼠海马细胞形态及排列得到了不同程度的改善。Bcl-2为凋亡负性调控分子，能够保护细胞免受外界刺激导致的凋亡<sup>[17]</sup>。本研究也发现：鹿茸提取物可上调Bcl-2表达。因此，鹿茸提取物可能使海马细胞免受凋亡。PERK是一种位于内质网膜上的I型跨膜蛋白，也是内质网应激的感应蛋白，可以识别内质网中的非折叠蛋白质<sup>[18]</sup>。PERK是Eif2 $\alpha$ 的上游激酶，PERK活化后可磷酸化Eif2 $\alpha$ ，进而抑制蛋白质合成，并活化转录活化因子4介导的细胞凋亡途径，参与细胞的整合应激反应<sup>[18]</sup>。本研究也发现：经鹿茸提取物处理后，VaD大鼠海马细胞PERK及Eif2 $\alpha$ 的表达水平明显降低。因此，鹿茸提取物可能通过抑制PERK/Eif2 $\alpha$ 通路进而发挥作用。

综上所述，鹿茸提取物对大鼠VaD模型具有一定治疗作用，可改善大鼠的定向航行及空间探索功能。形态学改变表现为给药后海马细胞形态

和排列方面有不同程度的改善。其分子机制可能与抑制PERK/EIF2 $\alpha$ , 上调Bcl-2表达有关。因此, 鹿茸提取物可能是治疗VaD的潜在药物。

## 参考文献

1. 单永琳, 刘国华. 血管性痴呆的研究现状[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1589-1594.  
SHAN Yonglin, LIU Guohua. Current research status of vascular dementia[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(8): 1589-1594.
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713.
3. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia[J]. Lancet, 2015, 386(10004): 1698-1706.
4. Chapman DI. Antler structure and function—a hypothesis[J]. J Biomech, 1981, 14(3): 195-197.
5. Li Y, Zhao Y, Tan R, et al. Preventive and therapeutic effects of antler collagen on osteoporosis in ovariectomized rats[J]. Afr J Biotechnol, 2010, 9(38): 6437-6441.
6. Pu R, Peng H. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases as targets in the treatment of steroid-associated femoral head necrosis using antler extract[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 977-984.
7. 孟天娇, 齐玲, 王玮瑶, 等. 同型半胱氨酸介导内质网应激途径致血管性痴呆的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(1): 61-64.  
MENG Tianjiao, QI Ling, WANG Weiyao, et al. Research progress of vascular dementia induced by endoplasmic reticulum stress pathway mediated by homocysteine[J]. Progress in Physiological Science, 2016, 47(1): 61-64.
8. 王磊, 张然然, 刘华森, 等. 马鹿鹿茸不同部位差异蛋白质组学分析[J]. 畜牧兽医学报, 2017, 48(8): 1401-1415.  
WANG Lei, ZHANG Ranran, LIU Huamiao, et al. Comparative proteomics analysis on different parts of cervus elaphus songaricus velvet antler[J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2017, 48(8): 1401-1415.
9. Abisambra JF, Jinwal UK, Blair LJ, et al. Tau accumulation activates the unfolded protein response by impairing endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. J Neurosci, 2013, 33(22): 9498-9507.
10. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(14): 1561-1578.
11. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 908915.
12. Ji Y, Shi Z, Zhang Y, et al. Prevalence of dementia and main subtypes in rural northern China[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39(5/6): 294-302.
13. Chan ES, Bautista DT, Zhu Y, et al. Traditional Chinese herbal medicine for vascular dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 12: CD010284.
14. 刘瑜, 王振宇, 周丽萍. 鹿茸提取物对糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J]. 食品科技, 2010, 35(4): 218-221.  
LIU Yu, WANG Zhenyu, ZHOU Liping. The serum glucose/lipid effect extraction from red deer pilose antler on diabetic ICR mice induced by alloxan[J]. Food Science and Technology, 2010, 35(4): 218-221.
15. 李斌, 曹金霞, 王保森, 等. 鹿茸多肽提取物抗去卵巢大鼠骨质疏松作用的研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(3): 276-280.  
LI Bin, CAO Jinxia, WANG Baosen, et al. Study on extract of pilose antler polypeptides anti osteoporosis effect to ovariectomized rats[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2017, 37(3): 276-280.
16. 赵静, 孙娅楠, 李超华, 等. 鹿茸蛋白提取物对小鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1537-1539+1596.  
ZHAO Jing, SUN Yanan, LI Chaohua, et al. Protective effect of pilose antler protein ex-tract on myocardial ischemia injury in mice[J]. Chinese Journal of Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, 2018, 24(11): 1537-1539.
17. Schenk RL, Strasser A, Dewson G. BCL-2: Long and winding path from discovery to therapeutic target[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(3): 459-469.
18. Zhou Y, Fang L, Wang D, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection induces stress granule formation depending on protein kinase R-like endo-plasmic reticulum kinase (PERK) in MARC-145 cells[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 111.

本文引用: 董晗, 黄卫新, 胡亚男, 王越晖, 赵建军. 鹿茸提取物对血管性痴呆大鼠模型的治疗作用及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(10): 2126-2132. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.005

Cite this article as: DONG Han, HUANG Weixin, HU Yanan, WANG Yuehui, ZHAO Jianjun. Therapeutic effect of pilose antler extract on vascular dementia rat model and its mechanisms[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(10): 2126-2132. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.005