

高脂血症与脑损伤、脑神经递质的研究进展

杨玮春 综述, 胡敏予 审校

(中南大学湘雅公共卫生学院营养与食品卫生学系, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 高脂血症; 神经递质; 脑损伤

[摘要] 高脂血症引发的炎症反应、氧化应激、脑 β 淀粉样蛋白沉积等对脑组织造成损伤,通过神经递质产生(抑制)兴奋、影响 Ca^{2+} 平衡等多种方式介导损伤(抗损伤)效应。本文就近年来的相关报道对高脂血症与脑损伤、脑神经递质进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The research progress of hyperlipidemia, brain damage and neurotransmitters

YANG Wei-Chun, HU Min-Yu

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Hyperlipidemia; Neurotransmitters; Brain damage

[ABSTRACT] Hyperlipidemia can damage the brain tissue, by stimulating inflammatory response, enhancing oxidative stress damage and inducing the deposition of amyloid in the brain. It can also interfere with the effect of injury (anti-injury) by generating (inhibiting) excitability of neurotransmitter and interfering with the balance of the Ca^{2+} . This review discusses the relationship between hyperlipidemia, brain damage and neurotransmitters according to the recent reports.

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是一种脂质代谢异常性疾病,表现为血浆中一种或几种脂质紊乱,包括血浆胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平升高或(和)高密度脂蛋白胆固醇水平过低^[1]。2015年发布的《中国居民营养与慢性病状况报告》^[2]指出,我国居民脂质代谢异常患病率高达40.40%,较2002年呈大幅度上升。高脂血症不仅是动脉粥样硬化、冠心病和缺血性脑卒中的危险因素^[3],而且与阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病密切相关^[4]。中枢神经系统(central neurons system, CNS)可通过多种信号通路调控机体的正常生理活动;高脂血症可通过介导机体代谢、信息传递等多种途径对CNS造成破坏。

1 高脂血症与脑损伤

1.1 高脂血症与脑胆固醇代谢

脑组织富含脂类,主要包括鞘磷脂、磷脂和胆

固醇三类^[5];其中胆固醇含量最多,占人体总胆固醇的23%,在神经元发育及维持突触可塑性等方面发挥着重要作用。由于血脑屏障的存在,脑胆固醇与外周胆固醇分为相对独立的两个系统;脑内胆固醇合成主要通过星形胶质细胞的Kandutsch-Russel途径原位合成,也可通过神经元的Bloch途径少量合成^[6]。星形胶质细胞合成的胆固醇可通过膜蛋白ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)转出,继而经低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)经神经元摄取并储存于脂筏中^[6]。当神经元内胆固醇水平过高时,胆固醇可由乙酰胆固醇酰基转移酶(acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT)转化形成胆固醇酯(cholesterol ester, CE)储存在神经元内。胆固醇还可在24S-羟化酶(cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1, CYP46A1)和27-羟化酶(cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1)作用下分别形成24S-羟胆固醇(24S-

[收稿日期] 2016-11-29

[修回日期] 2017-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(81372999)

[作者简介] 杨玮春,硕士研究生,研究方向为营养与慢性病的预防, E-mail 为 ywc90168@163.com。通讯作者胡敏予,医学博士,教授,研究方向为营养与慢性病的预防/食品安全, E-mail 为 huminyu@csu.edu.cn。

hydroxycholesterol, 24S-OHC) 及 27-羟胆固醇 (27-hydroxycholesterol, 27-OHC), 两者均可通过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 其中 24S-OHC 可经脑转出到肝脏进行分解代谢^[7], 27-OHC 则可经血清转入脑由神经元摄取^[8], 脑胆固醇代谢过程如图 1

所示^[9]。Chen 等^[10]研究提出血清胆固醇水平过高可通过减少紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1 的表达破坏血脑屏障的完整性。高脂血症可引起大鼠脑胆固醇水平升高, 破坏脑脂代谢平衡, 对脑神经元及脑血管造成损伤^[11-12]。

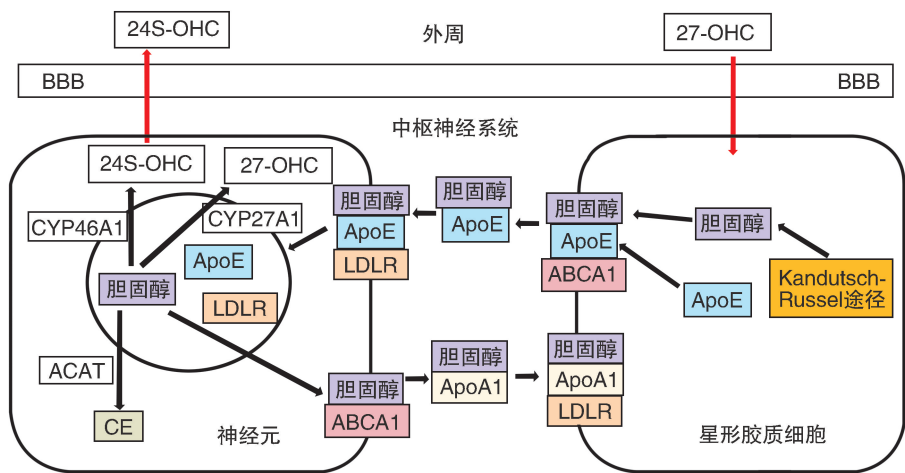


图 1. 脑胆固醇代谢示意图
Figure 1. Schematic diagram of brain cholesterol metabolism

1.2 高脂血症与脑炎性反应

高脂血症作为外周动脉粥样硬化的主要危险因素已被广泛认可, Ross^[13]提出动脉粥样硬化是一种炎症性疾病。当脑受刺激时, 小胶质细胞、星形胶质细胞等中枢免疫细胞可被激活, 释放出白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等多种细胞因子参与免疫应答。临床研究发现, 在 AD 患者脑组织中 IL-1、IL-6 及 TNF- α 可在老年斑附近聚集对脑产生直接损伤作用^[14]。Pistell 等^[15]研究高脂饲料损害动物认知功能试验结果显示, 高脂饲料饲养大鼠认知功能受损与脑 TNF- α 、IL-6 水平升高密切相关; Freeman 等^[16]研究也显示高脂饲料饲养可导致大鼠海马形态学结构受到严重破坏。同时, 有研究提示 TNF- α 对细胞有直接毒性作用, 可引起神经元过度凋亡^[17]; 高脂血症可刺激星形胶质细胞分泌 TNF- α 、IL-1, 通过直接毒性作用损伤神经元^[18]; 对脑血管、神经元产生直接毒性作用^[11]。

1.3 高脂血症与脑氧化应激

成人脑重约占体重的 2%, 氧消耗量却占机体的 20%, 是人体代谢速率最高的器官, 生理状况下脑内具有完善的抗氧化系统。高脂血症导致血液黏稠度增加、携氧能力降低; 脑缺氧发生, 脑内氧化应激水平升高, 使其超过脑的自我调节能力范围,

导致神经元内氧化产物大量堆积、结构和功能发生改变, 从而诱导神经元大量凋亡。机体在氧化代谢过程中可产生多种活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS), 包括超氧阴离子 (O_2^-)、羟自由基 ($\cdot OH$)、过氧化氢 (H_2O_2)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等^[19], 对神经元蛋白质、脂膜及核苷酸产生攻击作用, 引发氧化应激损伤。有研究显示 AD、PD 等神经系统疾病与脑氧化过度密切相关^[20]。由于脑对缺氧极为敏感, 神经元对缺氧耐受极差, 加之脑组织富含胆固醇和不饱和脂肪酸, 极易发生氧化应激损伤, 高脂血症通过产生大量游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 增强氧化反应、促进氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的形成, 对脑造成损伤^[11]。

1.4 高脂血症与脑 β 淀粉样蛋白

AD 的发生与 β 淀粉样蛋白 (amyloid beta protein, A β) 沉积有关, 是 AD 特征性病变老年斑的主要成分, 由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经 β 及 γ 分泌酶分解产生^[21]。1994 年 Sparks 等^[22]首次报道用高胆固醇饲料饲养家兔, 可诱导其脑 A β 沉积; 后续研究显示胆固醇水平降低可抑制 γ 分泌酶减少 APP 向 A β 的降解, 而胆固醇水平的升高可促进 A β 的产生^[23]。A β 对神经元具有毒性作用, 通过增强炎症反应, 破坏细胞内的 Ca^{2+} 稳态, 激

活细胞凋亡等途径对神经元造成损伤^[24]; $A\beta$ 还可引起星形胶质细胞过度活化, 导致星形胶质细胞的吞噬和清除功能受损, 继而加重 $A\beta$ 的蓄积对神经元造成损伤^[25]。高脂血症作为 AD 的主要危险因素, 可通过诱导 $A\beta$ 的沉积对脑造成损伤。

2 高脂血症与脑神经递质

神经系统的功能活动依靠神经元之间的信息传递, 这种信息传递主要以跨突触的神经化学方式来实现; 神经递质是神经化学传递的物质基础, 现已知的神经递质近百种。目前关于神经递质与疾病的研究不仅包括老年性痴呆等神经系统疾病, 而且神经递质紊乱与心血管疾病等外周系统疾病的研究也逐渐成为热点^[26-27]。

2.1 高脂血症与氨基酸类神经递质

生理状况下脑组织中含有多种氨基酸, 但只有少数可作为神经递质发挥作用, 根据其作用特点分为兴奋性氨基酸 (excitatory amino acid, EAA) 和抑制性氨基酸 (inhibitory amino acid, IAA); 两类氨基酸在机体情绪、痛觉、内分泌及摄食等活动中均发挥着相应的作用。EAA 中含量最多的为谷氨酸 (glutamic acid, Glu), 在调节神经元兴奋性活动中起到重要的作用, 谷氨酸神经递质受体种类繁多, 最主要的受体为 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体, 谷氨酸递质与 NMDA 受体结合, 可引起 Ca^{2+} 通道开放。1969 年 Olney^[28] 首次提出了谷氨酸对神经元有兴奋性毒作用, 生理状况下突触间隙谷氨酸递质不会过多积累; 当高脂血症发生时, 血液携氧能力降低, 神经元发生能量代谢障碍, 一方面细胞膜 Na^+-K^+ ATP 酶活性受到抑制, 使细胞外 K^+ 浓度升高, 加速谷氨酸能神经元去极化, 释放过量谷氨酸; 另一方面能量代谢异常阻碍谷氨酸递质的重摄取, 大量的谷氨酸与突触后膜 NMDA 受体结合, 引起 Ca^{2+} 通道开放, 激活多种细胞毒性相关酶, 破坏神经元脂膜、骨架蛋白和 DNA 等重要结构, 最终导致神经元变性、死亡^[29]。Valladolid-Acebes 等^[30] 研究显示, 高脂饲料饲养的小鼠认知功能受损与海马谷氨酸代谢异常有关。IAA 的主要代表为 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA), 为脑内含量最多的一种抑制性神经递质; 与 EAA 作用相反, GABA 可通过与受体结合产生抑制效应对神经元起到保护作用; GABA 神经递质受体以 GABAA 受体分布最为广泛, 是一种与 Cl^- 通道

偶联的配体门控离子通道受体, 通过激活 Cl^- 通道引起突触后膜超极化达到抑制效应; Tian 等^[31] 研究发现 GABA 能抑制高脂饲料饲养小鼠的炎症反应, 缓解高脂饲料所致的体重增长。氨基酸类神经递质在高脂血症对脑的影响过程中发挥着双面作用, 谷氨酸神经递质可通过与 NMDA 受体结合发挥兴奋性神经毒性作用损伤神经元, 而 GABA 神经递质则可对抗谷氨酸的兴奋性毒性作用, 起到保护神经元的效应。

2.2 高脂血症与单胺类神经递质

单胺 (monoamine, MA) 类神经递质主要包括去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、肾上腺素 (epinephrine, E)、多巴胺 (dopamine, DA) 及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等; 参与机体感觉、睡眠、学习记忆及心血管活动的调节。DA 由酪氨酸经多种酶于多巴胺能神经元内 (黑质致密带、腹侧被盖区和弓状核) 催化产生, 其受体主要包括 D1 和 D2 两大家族, DA 通过与受体结合对机体运动、精神及神经内分泌活动进行调节; 有研究显示 DA 在代谢过程中可形成活性氧化物, 通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路诱导神经元凋亡^[32]; Davis 等^[33] 研究显示高脂饲料饲养可抑制大鼠脑 DA 降解引起脑 DA 水平升高。5-HT 神经递质是由色氨酸经多种酶在 5-羟色胺能神经元内 (尾侧核群及喙侧核群) 催化形成, 属于吲哚胺类, 因具有缩血管功能被命名为血清紧张素^[34]; 5-HT 受体类型众多, 目前公认的有 7 大家族, 分别为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇; 5-HT 通过与受体结合在机体睡眠、体温、心血管功能及精神活动的调节中发挥重要作用; Zemdegs 等^[35] 研究显示高脂饲料饲养可引起小鼠脑 5-HT 水平降低, 这可能与高脂诱导神经退行性疾病有关。高脂血症可影响脑 DA、5-HT 神经递质代谢, 通过与受体结合激活多种信号通路对神经元造成损伤。

2.3 高脂血症与 NO

NO 是体内发现的第一个气体信息分子, 为一种自由基性质的气体, 内源性 NO 在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 作用下生成, 通过弥散方式释放, 发挥效应后数秒即失活。中枢神经系统受到刺激时可合成大量 NO, 通过抑制线粒体呼吸、诱导自由基产生导致神经元过度凋亡^[36]。NO 的神经毒性主要通过谷氨酸神经递质介导产生, 谷氨酸与 NMDA 受体结合引起细胞内 Ca^{2+} 增多, Ca^{2+} 不仅能通过与钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合直接激活 NOS, 还可通过钙神经素途径激活 NOS, 过量的 NOS

可诱导产生大量 NO^[37], NO 通过损伤 DNA、阻断呼吸链等加剧脑能量耗竭, 最终导致神经元死亡^[38],

NO 介导谷氨酸神经毒的作用机制如图 2 所示^[39]。

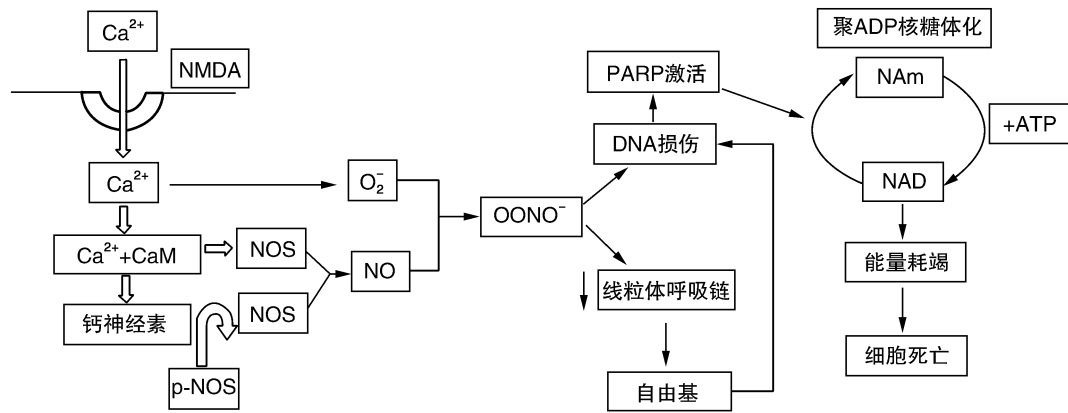


图 2. NO 介导谷氨酸神经毒作用机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of mechanism of NO mediated glutamate neurotoxicity

2.4 高脂血症与乙酰胆碱

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)由胆碱和乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A, AcCoA)在胆碱乙酰基转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)催化下于神经末梢内合成,由于神经元不能合成胆碱,血液中的胆碱也不易通过血脑屏障,因此神经元合成 ACh 的胆碱主要从血中摄取卵磷脂水解及突触间隙 ACh 经乙酰胆碱脂酶(acetylcholinesterase, AChE)分解重新摄取而来。ACh 是中枢神经系统内一种重要的海马兴奋性递质,其受体主要分为毒蕈碱型和烟碱型两类。ACh 不仅是外周躯体运动神经在神经肌肉接头处的递质,也是自主神经系统的主要递质,对躯体和内脏活动具有关键性的作用。有研究显示 ACh 可通过直接或间接途径易化神经元的 NMDA 受体,增加 EAA 的释放,广泛参与海马活动的调节^[40];体外研究向海马神经元中加入低浓度的 ACh 可加剧谷氨酸的兴奋性毒性^[41]。高脂饲料饲养大鼠可导致大鼠海马 AChE 活性下降,抑制 ACh 降解,使 ACh 水平升高,破坏神经递质的平衡^[42]。

3 结 语

高脂血症引发的炎症反应、氧化应激、脑 β 淀粉样蛋白沉积等对脑组织造成损伤。中枢神经系统因其结构及功能复杂,特别是神经递质在神经化学信号传导过程中具有极其重要的作用,神经递质在高脂血症致脑损伤过程中也发挥重要作用。氨基酸类、单胺类等神经递质在高脂血症致脑损伤过

程中可能通过产生(抑制)兴奋、影响 Ca^{2+} 平衡等多种方式介导损伤(抗损伤)效应,因此探究高脂血症与脑神经递质之间的关系可为防控高脂血症致脑损伤提供新视角。

【参考文献】

- [1] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2): 129-169.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015; 55-56.
- [3] Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(1): 95-107.
- [4] Cheng Y, Jin Y, Unverzagt FW, et al. The relationship between cholesterol and cognitive function is homocysteine-dependent[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1 823-829.
- [5] Borroni MV, Valles AS, Barrantes FJ. The lipid habitats of neurotransmitter receptors in brain[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(11): 2 662-670.
- [6] Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain[J]. Protein Cell, 2015, 6(4): 254-264.
- [7] La Marca V, Maresca B, Spagnuolo MS, et al. Lecithin-cholesterol acyltransferase in brain: Does oxidative stress influence the 24-hydroxycholesterol esterification[J]. Neurosci Res, 2016, 105: 19-27.
- [8] Xue-Shan Z, Juan P, Qi W, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease[J]. Clin Chim Acta, 2016, 456: 107-114.
- [9] Allinquant B, Clamagirand C, Potier MC. Role of cholesterol metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Curr Opin Clin

- Nutr Metab Care, 2014, 17(4): 319-323.
- [10] Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, et al. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2008, 5: 12.
- [11] Yang W, Shi H, Zhang J, et al. Effects of the duration of hyperlipidemia on cerebral lipids, vessels and neurons in rats [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 26-34.
- [12] 颜 觅, 陈继华, 周光宇, 等. 高脂血症对大鼠脑部脂质的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(19): 6-11.
- [13] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [14] Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack; the role of inflammation in Alzheimer's disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(6): 358-372.
- [15] Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation [J]. J Neuroimmunol, 2010, 219(1-2): 25-32.
- [16] Freeman LR, Small BJ, Bickford PC, et al. A high-fat/high-cholesterol diet inhibits growth of fetal hippocampal transplants via increased inflammation [J]. Cell Transplant, 2011, 20(10): 1499-514.
- [17] Chen NN, Wei F, Wang L, et al. Tumor necrosis factor alpha induces neural stem cell apoptosis through activating p38MAPK pathway [J]. Neurochem Res, 2016, 41(11): 3052-062.
- [18] Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice [J]. J Neurochem, 2008, 106(1): 475-485.
- [19] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, et al. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 963520.
- [20] Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, et al. The Role of oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. Exp Neurobiol, 2015, 24(4): 325-340.
- [21] Chen YL, Wang LM, Chen Y, et al. Changes in astrocyte functional markers and beta-amyloid metabolism-related proteins in the early stages of hypercholesterolemia [J]. Neuroscience, 2016, 316: 178-191.
- [22] Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JR, et al. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol [J]. Exp Neurol, 1994, 126(1): 88-94.
- [23] Kim Y, Kim C, Jang HY, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis reduces gamma-secretase activity and amyloid-beta generation [J]. J Alzheimer's Dis, 2016, 51(4): 1057-068.
- [24] Jarosz-Griffiths HH, Noble E, Rushworth JV, et al. Amyloid-beta receptors: the good, the bad, and the prion protein [J]. J Biol Chem, 2016, 291(7): 3174-183.
- [25] Chen YL, Wang LM, Chen Y, et al. Changes in astrocyte functional markers and beta-amyloid metabolism-related proteins in the early stages of hypercholesterolemia [J]. Neuroscience, 2016, 316: 178-191.
- [26] Shively CA, Silverstein-Metzler M, Justice J, et al. The impact of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on primate cardiovascular disease, behavior, and neuroanatomy [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 74(Pt B): 433-443.
- [27] Zhang Y, Li P, Feng J, et al. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. Neurol Sci, 2016, 37(7): 1039-047.
- [28] Olney JW. Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1969, 28(3): 455-474.
- [29] Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration [J]. Pflugers Arch, 2010, 460(2): 525-542.
- [30] Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, et al. High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(4): E396-E402.
- [31] Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with gamma-aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25338.
- [32] Zhao H, Cheng L, Liu Y, et al. Mechanisms of anti-inflammatory property of conserved dopamine neurotrophic factor: inhibition of JNK signaling in lipopolysaccharide-induced microglia [J]. J Mol Neurosci, 2014, 52(2): 186-192.
- [33] Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, et al. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat [J]. Behav Neurosci, 2008, 122(6): 1257-263.
- [34] Erland LA, Turi CE, Saxena PK. Serotonin: An ancient molecule and an important regulator of plant processes [J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(8): 1347-361.
- [35] Zemdegs J, Quesseveur G, Jarriault D, et al. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(13): 2095-110.
- [36] Brown GC. Nitric oxide and neuronal death [J]. Nitric Oxide, 2010, 23(3): 153-165.
- [37] Munoz MF, Puebla M, Figueroa X F. Control of the neurovascular coupling by nitric oxide-dependent regulation of astrocytic Ca^{2+} signaling [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 59.
- [38] Yamazawa T, Kakizawa S. Nitric oxide-induced calcium release: neuronal cell death [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2016, 147(4): 200-205.
- [39] 李国彰. 神经生理学 [M]. 第7版. 北京市丰台区: 人民卫生出版社, 2007; 155-157.
- [40] Segal M. Acetylcholine enhances NMDA-evoked calcium rise in hippocampal neurons [J]. Brain Res, 1992, 587(1): 83-87.
- [41] Mattson MP. Acetylcholine potentiates glutamate-induced neurodegeneration in cultured hippocampal neurons [J]. Brain Res, 1989, 497(2): 402-406.
- [42] Kaizer RR, Da SA, Morsch VM, et al. Diet-induced changes in AChE activity after long-term exposure [J]. Neurochem Res, 2004, 29(12): 2251-255.

(此文编辑 文玉珊)