

本文引用:魏家彬,杨帆,王淑秀.人参皂苷 Rg1 对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠黑质酪氨酸蛋白激酶 A4 表达的影响[J].新乡医学院学报,2015,32(5):404-407,411.

【基础研究】

# 人参皂苷 Rg1 对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠黑质酪氨酸蛋白激酶 A4 表达的影响

魏家彬, 杨帆, 王淑秀

(新乡医学院基础医学院病理学教研室,河南 新乡 453003)

**摘要:** **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 对帕金森病(PD)小鼠黑质中酪氨酸蛋白激酶 A4(EphA4)表达的影响及意义。**方法** 将 45 只 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组、模型组、人参皂苷 Rg1 组、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP) + 人参皂苷 Rg1 + 9-(四氢-2-呋喃基)-9H-嘌呤-6-胺(SQ22536)组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + N-[2-(P-溴苯丙烯盐基氨基)乙基]-5-异喹啉磺酰胺(H-89)组。正常对照组和模型组小鼠腹腔注射生理盐水,其他各组小鼠腹腔注射人参皂苷 Rg1 预防给药,腹腔注射 MPTP 构建 PD 模型,MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组在注射 MPTP 前 30 min 分别注射 SQ22536 和 H-89。采用反转录-聚合酶链反应和 Western blot 检测小鼠黑质 EphA4 mRNA 和蛋白表达水平。**结果** 模型组、人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),但人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著低于模型组( $P < 0.01$ );MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著高于人参皂苷 Rg1 组( $P < 0.01$ )。模型组、人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ),但人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著低于模型组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著高于人参皂苷 Rg1 组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** MPTP 可能通过促进小鼠中脑黑质区 EphA4 的表达导致 PD 发生;人参皂苷 Rg1 可能通过活化腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号转导通路,降低 PD 小鼠黑质区 EphA4 的表达而改善 PD 症状。

**关键词:** 帕金森病;人参皂苷 Rg1;酪氨酸蛋白激酶 A4;9-(四氢-2-呋喃基)-9H-嘌呤-6-胺;N-[2-(P-溴苯丙烯盐基氨基)乙基]-5-异喹啉磺酰胺

中图分类号: R742.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2015)05-0404-05

## Influence of Ginsenoside Rg1 on expression of erythropoietin-producing hepatocellular cell line A4 in substantia nigras of mice with Parkinson's disease induced by 1-methy-4-pheny-1,2,3,6-tetrahy-dro-pyridine

WEI Jia-bin, YANG Fan, WANG Shu-xiu

(Department of Pathology, Basic Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the influence and significance of Ginsenoside Rg1 on expression of erythropoietin-producing hepatocellular cell line A4(EphA4) in substantia nigras of mice with Parkinson's disease(PD). **Methods** Forty-five C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, ginsenoside Rg1 group, 1-methy-4-pheny-1,2,3,6-tetrahy-dro-pyridine(MPTP) + ginsenoside Rg1 + 9-(Tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amine(SQ22536) group and MPTP + ginsenoside Rg1 + N-[2-(p-Bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide 2HCL hydrate(H-89) group. The mice in control group and model group were given physiological saline by intraperitoneal injection while the mice in other groups were pretreated with ginsenoside Rg1 by intraperitoneal injection. MPTP was injected intraperitoneally to mice to build PD model. The mice in MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group were injected with SQ22536 followed by firstly injection of MPTP 30 minutes later. The mice in MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group were injected with H-89 followed by firstly injection of MPTP

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.05.007

收稿日期:2015-01-19

基金项目:河南省高校科技创新人才支持计划资助项目(编号:2010HASTTT008)

作者简介:魏家彬(1986-),男,河南商人,硕士研究生在读,主要从事帕金森病发病机制研究。

通信作者:王淑秀(1970-),女,河南济源人,博士,教授,硕士研究生导师,主要从事帕金森病发病机制研究;E-mail:shuxiuwang2003@aliyun.com。

30 minutes later. The expression of EphA4 protein and mRNA in the substantia nigra of mice was investigated by reverse transcription-polymerase chain reaction and Western blot, respectively. **Results** The level of EphA4 mRNA expression in the substantia nigra of model group, ginsenoside Rg1 group, MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The expression of EphA4 mRNA in the substantia nigra of ginsenoside Rg1 group, the MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and the MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly lower than that of model group ( $P < 0.01$ ), which in the MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and the MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly higher than that in ginsenoside Rg1 group ( $P < 0.01$ ). The level of EphA4 protein expression in the substantia nigra of model group, ginsenoside Rg1 group, MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.01$ ), which in ginsenoside Rg1 group, MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly lower than that in model group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The expression of EphA4 protein in the substantia nigra of MPTP + ginsenoside Rg1 + SQ22536 group and MPTP + ginsenoside Rg1 + H-89 group was significantly lower than that of the ginsenoside Rg1 group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** MPTP may induce PD by promoting the expression of EphA4 in the substantia nigra of mice. Ginsenoside Rg1 may improve the symptoms of PD by reducing the expression of EphA4 in the substantia nigra of mice, by activating of the adenylate cyclase/cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signaling pathway.

**Key words:** Parkinson's disease; ginsenosides Rg1; erythropoietin-producing hepatocellular cell line A4; 9-(Tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amine; N-[2-(p-Bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide 2HCL hydrate

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,其病理改变为黑质致密区多巴胺能神经元进行性变性<sup>[1]</sup>。促红细胞生成素产生肝细胞受体(erythropoietin-producing hepatocellular cell line, Eph)家族是受体酪氨酸激酶家族的一个分支<sup>[2]</sup>,酪氨酸蛋白激酶 A4(erythropoietin-producing hepatocellular cell line A4, EphA4)是 Eph 家族成员之一,表达于黑质区,在神经系统发育、神经可塑性及神经系统损伤中均发挥重要作用,但其是否参与 PD 的发生发展尚未阐明<sup>[3,4]</sup>。人参皂苷 Rg1 是人参中主要的生物活性成分,具有抗神经细胞凋亡和保护神经元的作用<sup>[5]</sup>。腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)/环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路是重要的细胞信号转导通路,9-(四氢-2-呋喃基)-9H-嘌呤-6-胺[9-(tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amine, SQ22536]和 N-[2-(p-溴苯丙烯盐基氨基)乙基]-5-异喹啉磺酰胺{N-[2-(p-Bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide 2HCL hydrate, H-89}分别是 AC 和 PKA 的抑制剂。本研究采用腹腔注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)构建小鼠 PD 模型,通过检测人参皂苷 Rg1 对经 H-89 或 SQ22536 预处理的 PD 小鼠黑质区 EphA4 表达的影响,以期 PD 的治疗提供新靶点。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 无特定病原体级 C57BL/6 小鼠 45 只,

12 周龄,体质量 22 ~ 30 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证编号:SCXK(京)2006-0009。

**1.2 主要试剂与仪器** MPTP 和 SQ22536 购于美国 Sigma 公司;人参皂苷 Rg1 购于北京索莱宝科技有限公司;H-89 购于碧云天生物技术有限公司。反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)购于宝生物工程(大连)有限公司; $\beta$ -actin 抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG、聚丙烯酰胺凝胶电泳蛋白上样缓冲液、聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶配置试剂盒、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜购于碧云天生物技术有限公司;EphA4 多克隆抗体购于英国 Abcam 公司;聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)DNA 扩增仪购于德国 Biometra 公司;凝胶成像系统购于美国 SIM International 公司。

**1.3 模型制备** 将 45 只小鼠随机分为正常对照组、模型组、人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组,每组 9 只。注射 MPTP 前 3 d,正常对照组和模型组小鼠腹腔注射生理盐水  $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠腹腔注射人参皂苷 Rg1  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 3 d。第 4 天,正常对照组和模型组小鼠继续腹腔注射生理盐水  $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,人参皂苷 Rg1 组、MPTP + 人参皂苷

Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠腹腔注射人参皂苷 Rgl 10 mg · kg<sup>-1</sup>, 2 h 后, 模型组、人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠腹腔注射 MPTP 20 mg · kg<sup>-1</sup>, 均注射 4 次, 每次间隔 2 h。MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组小鼠在首次注射 MPTP 前 30 min 腹腔注射 SQ22536 1 mg · kg<sup>-1</sup>; MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠在首次注射 MPTP 前 30 min 腹腔注射 H-89 1 mg · kg<sup>-1</sup>。在最后 1 次注射 MPTP 后第 7 天, 快速断头取脑, 于冰上分离出中脑黑质组织, 在液氮中快速冷冻后, -80 °C 冰箱保存备用。

**1.4 RT-PCR 检测 EphA4 mRNA 的表达** 按照试剂盒说明, 提取小鼠中脑黑质总 RNA, 并反转录合成 cDNA。EphA4 上游引物序列为 5'-TCTTT-TCGTTTCTCTTTGG-3', 下游引物序列为 5'-GTTGT-TCTGGCTGGCTTCC-3', PCR 扩增产物长度为 222 bp。GAPDH 上游引物序列为 5'-GCCAAGGT-CATCCATGACAAC-3', 下游引物序列为 5'-AGTG-TAGCCCAAGATGCCCTT-3', PCR 扩增产物长度为 351 bp。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 30 s, 51 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 共 28 个循环, 72 °C 延伸 5 min。PCR 结束后, 进行琼脂糖凝胶电泳, 用图像分析软件测定条带灰度值。用 EphA4 与 GAPDH 的条带灰度值之比表示目的基因 EphA4 mRNA 的表达水平。

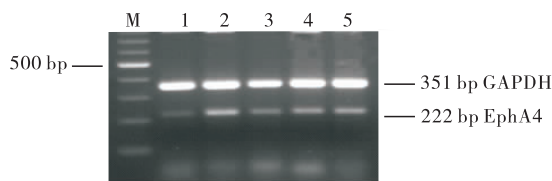
**1.5 Western blot 检测 EphA4 蛋白的表达** 取 -80 °C 冰箱保存的中脑黑质组织, 加入裂解液 (10 mL · g<sup>-1</sup>), 在冰上研磨, 4 °C 12 000 × g 离心 17 min, 取上清液, 加聚丙烯酰胺凝胶电泳蛋白上样缓冲液 (5 ×) 混匀, 沸水浴 5 min, 使蛋白变性。应用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 半干印迹转移法转移至聚偏二氟乙烯膜, 50 g · L<sup>-1</sup> 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 加入 EphA4 抗体, 4 °C 孵育过夜, 室温复温后加入二抗辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG, 室温孵育 2 h, 暗室内 X 光片曝光显色, 采用 Quantity One 图像分析软件测定条带灰度值, 以目的条带与 β-actin 灰度值之比作为目的基因 EphA4 蛋白的表达。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 软件进行数据统计, EphA4 mRNA 及蛋白的相对表达量比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 检验水准为 α = 0.05。

## 2 结果

**2.1 RT-PCR 结果** 琼脂糖凝胶电泳成像见图 1。

GAPDH 在 351 bp 处出现条带, 目的基因 EphA4 在 222 bp 处出现条带, 且各组条带表达程度有所不同, 以 EphA4 与 GAPDH 的条带灰度值之比表示 EphA4 mRNA 相对表达水平, 正常对照组、模型组、人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平分别为 0.12 ± 0.05、0.40 ± 0.07、0.19 ± 0.04、0.32 ± 0.08、0.31 ± 0.08。方差分析表明组间差异有统计学意义 ( $F = 27.16, P < 0.01$ )。进一步两两比较发现, 模型组、人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著高于正常对照组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著低于模型组 ( $P < 0.01$ ); MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 mRNA 表达水平显著高于人参皂苷 Rgl 组 ( $P < 0.01$ )。

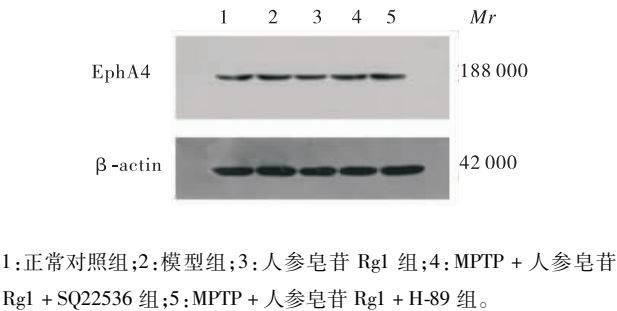


M: marker; 1: 正常对照组; 2: 模型组; 3: 人参皂苷 Rgl 组; 4: MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组; 5: MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组。

**图 1 RT-PCR 检测各组小鼠黑质 EphA4 mRNA 的表达**  
**Fig. 1 Expression of EphA4 mRNA in substantia nigra of mice by RT-PCR in each group**

**2.2 Western blot 检测结果** 聚丙烯酰胺凝胶电泳成像见图 2。在相对分子质量 42 000 处可见 β-actin 的表达条带, 在相对分子质量 118 000 处可见 EphA4 的表达条带, 且在各组表达程度有所不同, 以 EphA4 与 β-actin 的条带灰度值之比表示 EphA4 蛋白的相对表达水平, 正常对照组、模型组、人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平分别为 0.56 ± 0.01、0.71 ± 0.04、0.64 ± 0.06、0.69 ± 0.04、0.68 ± 0.03。方差分析表明组间比较差异有统计学意义 ( $F = 23.36, P < 0.01$ )。进一步两两比较发现, 模型组、人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rgl + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ); 人参皂苷 Rgl 组、MPTP + 人参皂苷 Rgl + SQ22536 组和

MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著低于模型组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质 EphA4 蛋白表达水平显著高于人参皂苷 Rg1 组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。



1: 正常对照组; 2: 模型组; 3: 人参皂苷 Rg1 组; 4: MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组; 5: MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组。  
**图 2 Western blot 检测各组小鼠黑质 EphA4 蛋白的表达**  
**Fig. 2 Expression of EphA4 protein in substantia nigra of mice by Western blot in each group**

3 讨论

PD 的主要病理改变是中脑黑质致密区多巴胺能神经元变性及进行性缺失。当黑质多巴胺能神经元数量减少 50% ~ 60%, 患者出现静止震颤、肌肉僵硬、运动迟缓和姿势反射异常等运动障碍<sup>[6-7]</sup>。

研究发现, MPTP 诱导的 C57BL/6 小鼠 PD 模型与人类 PD 病理过程相近<sup>[8]</sup>。MPTP 可被脑内的单胺氧化酶 B 转化生成具有活性的苯甲基非那吡啶, 发挥毒性作用, 损害多巴胺能神经元, 使黑质-纹状体通路的多巴胺降低<sup>[9]</sup>。

EphA4 在脑组织中分布广泛, 不仅与 EphA 亚族配体结合, 还与 EphB2、EphB3 配体相结合<sup>[10]</sup>, 能够激活多种信号传导通路, 发挥重要的生物学效应。在缺血/再灌注引起的神经元损伤中, EphA4 的表达上调造成神经元损伤的加重<sup>[11]</sup>。EphA4 还可通过促进胶质细胞增生抑制中枢神经系统损伤后神经的再生<sup>[12]</sup>。在脑组织中, 神经元 EphA4 与星形胶质细胞 EphA3 之间的相互作用可调节突触后神经元形态<sup>[13]</sup>。在本研究中, EphA4 在正常对照组和 PD 模型组小鼠的黑质中均有不同程度的表达, 且 PD 模型组 EphA4 表达水平显著高于正常对照组, 可能由于大剂量注射 MPTP 后诱导 PD 急性模型, 导致大量的多巴胺能神经元变性坏死, 星形胶质细胞被活化, 介导神经性炎症, EphA4 在这些细胞中重新分布呈高表达有关。

人参皂苷 Rg1 是人参中的主要生物活性成分, 具有抗氧化、抗凋亡、抗炎的作用, 其主要作用于中枢神经系统, 在神经营养、神经保护和神经可塑性方

面具有显著效果<sup>[14]</sup>。在本研究中, 人参皂苷 Rg1 组小鼠黑质 EphA4 的表达较模型组明显降低, 可能与人参皂苷 Rg1 对多巴胺能神经元具有保护作用并促使多巴胺能神经元再生有关<sup>[15]</sup>。人参皂苷 Rg1 可通过提高黑质区谷胱甘肽过氧化物酶的浓度及超氧化物歧化酶活力, 发挥抗氧化作用, 保护 MPTP 所致黑质多巴胺能神经元的损伤<sup>[5]</sup>。人参皂苷 Rg1 也可通过抑制环氧合酶-2 的表达, 降低黑质区环氧合酶-2 介导的炎症反应及其诱导的细胞凋亡, 使黑质多巴胺能神经元免于 MPTP 所致的损伤, 来改善小鼠 PD 症状<sup>[16]</sup>。

AC/cAMP/PKA 通路是重要的细胞跨膜信号转导通路, 可调节细胞生长、增殖、分化、代谢等多种功能。SQ22536 是 AC 的抑制剂, 可抑制 AC 活化, 使 cAMP 水平降低, 进而抑制 AC/cAMP/PKA 信号转导途径。H-89 是 PKA 的抑制剂, 竞争性阻滞 PKA 底物的丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化, 损伤 PKA 信号, 使 AC/cAMP/PKA 信号转导途径受到抑制。有研究表明, 人参皂苷 Rg1 能通过 AC/cAMP/PKA 信号转导途径促进神经营养因子和 Schwann 细胞的增殖<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, MPTP + 人参皂苷 Rg1 + SQ22536 组和 MPTP + 人参皂苷 Rg1 + H-89 组小鼠黑质中 EphA4 的表达水平均显著低于模型组而高于人参皂苷 Rg1 组, 提示人参皂苷 Rg1 通过 AC/cAMP/PKA 信号转导通路缓解了 MPTP 对小鼠黑质的损伤。

综上所述, MPTP 可能通过诱导小鼠黑质 EphA4 的表达而导致 PD 发生, 人参皂苷 Rg1 可能通过激活 AC/cAMP/PKA 信号转导通路降低 EphA4 的表达改善 PD 症状。

参考文献:

[1] 徐志强, 齐鹏, 杨晓庆, 等. 干细胞在中枢神经系统疾病治疗中的应用[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(1): 71-74.

[2] 单峤, 王新军, 王世勋, 等. 促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2 在儿童脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(5): 357-360.

[3] Kao T J, Law C, Kania A. Eph and ephrin signaling: lessons learned from spinal motor neurons[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(1): 83-91.

[4] Barquilla A, Pasquale E B. Eph receptors and ephrins: therapeutic opportunities[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 465-487.

[5] Xie C L, Li J H, Wang W W, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside-Rg1 on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by downregulating protease-activated receptor-1 expression[J]. *Life Sci*, 2015, 121: 145-151.

研究。

综上所述,冀东满族聚居区肺腺癌患者 EGFR 基因突变状况与汉族人群基本相同,可为该地区临床实施个体化靶向抗癌治疗提供参考。

参考文献:

[1] Eck M J, Hahn W C. EGFR in limbo[J]. *Cell*, 2012, 149 (4): 735-737.

[2] 李晓玲, 张景国, 陈立群, 等. I 期非小细胞肺癌多基因蛋白表达与淋巴结微转移及预后关系分析[J]. 中国医科大学学报, 2012, 40(11): 1026-1031.

[3] Zhang Z, Wang J, He J, et al. Genetic variants in MUC4 gene are associated with lung cancer risk in a Chinese populations[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77723.

[4] Krawczyk P, Nicóš M, Ramlau R, et al. The incidence of EGFR-activating mutations in bone metastases of lung adenocarcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(1): 107-112.

[5] 姜北, 李晶, 巩平. 非小细胞肺癌患者血清 EGFR 基因突变循环 DNA 检测[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(1): 29-33.

[6] 翁洁, 冯惊涛, 文芳, 等. 扩增突变系统对非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变的检测[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(6): 440-442.

[7] Schmid K, Oehl N, Wrba F, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4554-4560.

[8] Kris M G, Johnson B E, Kwiatkowski D J, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1 000 patients with lung adenocarcinoma; the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium

(LCMC)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): CRA7506.

[9] Han H S, Eom D W, Kim J H, et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(6): 380-386.

[10] Hsu K H, Chen K C, Yang T Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6): 1066-1072.

[11] Shi Y, Au J S, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.

[12] 谢飞, 程德云, 樊莉莉, 等. 西南地区原发性肺腺癌患者 EGFR 基因突变率分析[J]. 四川医学, 2014, 35(5): 624-626.

[13] 罗凯, 王金龙, 王倩, 等. 185 例华南地区非小细胞肺癌 EGFR 基因突变分析[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(4): 452-457.

[14] 董丹丹, 唐源, 邹艳, 等. 四川地区肺腺癌中 EGFR 基因 19, 21 外显子突变研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 27(12): 1306-1309.

[15] 单莉, 张琰, 赵峰, 等. 维吾尔族肺腺癌患者的 EGFR 基因突变分析[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(2): 78-81.

[16] 国务院人口普查办公室, 国家统计局人口和就业统计司. 中国 2010 年人口普查资料[M]. 北京: 中国统计出版社, 2012: 266-267.

[17] 余吉玲. 京畿之地的八旗后裔: 河北青龙满族自治县满族来源研究[J]. 黑龙江史志, 2014(17): 173-175.

[18] 张晴, 张杰. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变特异性抗体的应用[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(3): 168-172.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

( 上接第 407 页)

[6] Blesa J, Juri C, Garcia-Cabezas M Á, et al. Inter-hemispheric asymmetry of nigrostriatal dopaminergic lesion: a possible compensatory mechanism in Parkinson's disease[J]. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5: 92.

[7] 姜建凯, 王玉梅, 邢红霞. 米诺环素对帕金森病模型大鼠胶质细胞源性神经生长因子受体  $\alpha 1$  表达的影响[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(8): 612-615.

[8] Blandini F, Armentero M T. Animal models of Parkinson's disease[J]. *FEBS J*, 2012, 279(7): 1156-1166.

[9] Jin H, Kanthasamy A, Harischandra D S, et al. Targeted toxicants to dopaminergic neuronal cell death[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1254: 239-252.

[10] Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis[J]. *Adv Cancer Res*, 2012, 114: 21-57.

[11] 刘乃红, 王睿, 王晔, 等. EphA4-EphrinA3 系统在海马脑区缺血/再灌注中的表达变化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1090-1091.

[12] 吴卫平, 李俊敏, 张博爱, 等. 体外氧糖剥夺再复氧大鼠皮层

神经元细胞活性及 EphA4 蛋白的表达[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2009, 44(4): 800-803.

[13] Carmona M A, Murai K K, Wang L, et al. Glial ephrin-A3 regulates hippocampal dendritic spine morphology and glutamate transport[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(30): 12523-12529.

[14] He Q, Sun J, Wang Q, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(3): 142-149.

[15] Lu M C, Lai T Y, Hwang J M, et al. Proliferation-and migration-enhancing effects of ginseng and ginsenoside Rg1 through IGF-I and FGF-2-signaling pathways on RSC96 Schwann cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27(4): 186-192.

[16] 李娜. 人参皂苷 Rg1 治疗神经退行性疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3345-3347.

[17] 安明, 赵国君, 韦新成. 人参皂苷 Rg1 保护心血管和中枢神经系统的药理活性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(1): 75-77.

( 本文编辑:李胜利 英文编辑:王 燕)