



罗格列酮改善链脲霉素诱导的糖尿病小鼠认知障碍及机制研究

张亭亭¹ 刘丽萍² 姜荔莹¹ 胡伟² 龙燕¹ 洪浩¹

1. 中国药科大学药理教研室, 南京, 210009, 中国

2. 安徽医科大学第二附属医院药剂科, 合肥, 230001, 中国

【摘要】 目的: 研究罗格列酮(rosiglitazone)对链脲霉素诱导的1型糖尿病小鼠认知功能的影响及其作用机制。方法: 单剂量尾静脉注射(iv)链脲霉素($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)诱导小鼠1型糖尿病模型, 将造模成功(空腹血糖 $>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的小鼠随机分为3组: 模型组, 罗格列酮 $3.2, 1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组; 另设正常对照组, 每组 10~12 只, 连续灌胃(ig)给药 6 周。第 6 周采用 Morris 水迷宫和 Y 迷宫实验评价认知功能, 并检测空腹血糖、血清胰岛素、海马和皮层区 $A\beta_{40}, A\beta_{42}$, 糖尿病动物脑内 β 分泌酶(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme, BACE1)含量。结果: 与模型组相比, 罗格列酮 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组能显著缩短糖尿病小鼠定位航行试验的潜伏期($P < 0.05$), 增加空间探索实验中平台所在象限的停留时间百分率($P < 0.05$), 并增加糖尿病小鼠在 Y 迷宫测试中的正确反应次数($P < 0.05$); 罗格列酮对 1 型糖尿病小鼠空腹血糖和胰岛素水平无显著影响; 罗格列酮 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量显著降低糖尿病小鼠脑内海马和皮层区 $A\beta_{40}$ ($P < 0.05, P < 0.05$) 和 $A\beta_{42}$ ($P < 0.05, P < 0.05$) 的水平而对海马和皮层区 BACE1 水平无显著影响。结论: 罗格列酮 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量可通过降低脑内 $A\beta$ 水平而改善 1 型糖尿病小鼠认知障碍。

【关键词】 糖尿病; 认知障碍; 罗格列酮; β 淀粉样蛋白

【中图分类号】 R971 **【文献标识码】** A **文章编号:** 2095-1396(2011)02-0001-006

Rosiglitazone Improves Cognitive Impairment in Streptozotocin-induced Diabetic Mice and its Mechanisms

ZHANG Ting-ting¹, LIU Li-ping², JIANG Li-ying¹, HU Wei², LONG Yan¹, HONG Hao¹

1. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China

2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230001, China

【ABSTRACT】 **Objective:** To investigate the effects of rosiglitazone on cognitive function in streptozotocin-induced diabetic mice and the underlying mechanisms. **Methods:** Diabetic mice induced by a single intravenous injection of streptozotocin ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight) were used as animal model of type 1 diabetes. Diabetic mice with hyperglycemia ($>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) were randomly divided into three groups, including untreated diabetes group, rosiglitazone ($3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ and $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) treated groups (10~12 mice/group). After orally administration of rosiglitazone for 6 w, rosiglitazone-treated diabetic mice, untreated diabetic mice and non-diabetic controls were tested in the Morris water maze and Y maze. The serum insulin, the levels of $A\beta_{40}, A\beta_{42}$ and BACE1 in hippocampus and cortex were determined by ELISA assays, and the blood glucose was measured by the glucose oxidase method. **Results:** Both water maze and Y maze learning were impaired in diabetic mice. In Morris water maze, rosiglitazone ($3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) significantly decreased the escape latency ($P < 0.05$) and increased the time spent in the platform quadrant ($P < 0.05$) compared with the vehicle diabetic

作者简介: 张亭亭, 女, 中国药科大学药理学硕士研究生; E-mail: zhtingting129@yahoo.com.cn

通讯作者: 洪浩, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师; 研究方向: 神经与内分泌药理学; Tel: +86-025-86185227, E-mail: haohongchina@hotmail.com

group. Rosiglitazone ($3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) also significantly increased the number of correct ($P < 0.05$) in Y maze test. Rosiglitazone treatment did not decrease the blood glucose and serum insulin of diabetic mice. Rosiglitazone ($3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) significantly decreased the $A\beta_{40}$ ($P < 0.05$, $P < 0.05$) and $A\beta_{42}$ ($P < 0.05$, $P < 0.05$) levels in both hippocampus and cerebral cortex of diabetic mice, without reducing the increased BACE1 level. **Conclusion:** Rosiglitazone at the dosage of $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ improves cognitive impairments in streptozotocin-induced diabetic mice via the alleviation of the $A\beta$ burden in the brain.

【KEY WORDS】 diabetes mellitus; cognitive impairment; rosiglitazone; β -amyloid protein($A\beta$)

糖尿病认知障碍是糖尿病常见的并发症之一,其发病机制十分复杂,一般认为与糖代谢紊乱和血管改变损害中枢神经系统结构及神经生理功能有关^[1]。近年研究发现,糖尿病动物脑内 β 分泌酶(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme, BACE1)活性增高以及血脑屏障 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)转运失衡使脑内 $A\beta$ 水平异常升高,突触信息传递受损,进而导致学习记忆能力减退^[2-4]。罗格列酮(Rosiglitazone)为临床上治疗2型糖尿病的药物,主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)增强外周组织细胞对胰岛素的敏感性发挥抗糖尿病作用。有人报道罗格列酮对痴呆症模型小鼠记忆功能有改善作用^[5]。随后葛兰素史克公司申请开展了罗格列酮治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床研究,II期临床研究结果显示有效,但在553人参加的为期6个月的试验中罗格列酮新制剂与其它药物联用没有显示出益处,III期临床研究宣告无效。尽管如此,更多的研究认为,罗格列酮对AD的预防和早期AD病人是有益的^[6-7]。特别是近年来PPAR γ 激动剂对糖尿病中枢神经系统损害的保护作用备受关注。因此,本研究采用链脲霉素诱导的1型糖尿病小鼠模型,观察罗格列酮对糖尿病小鼠认知障碍的改善作用及其作用机制,为寻找防治糖尿病认知障碍的药物奠定基础。

1 材料和方法

1.1 动物

雄性ICR小鼠60只,清洁级,由扬州大学比较医学中心提供,动物质量合格证号:2014595,许可证号:SCXK(苏)2007-0001。

1.2 药物及主要试剂

罗格列酮片(Rosiglitazone Tablets),批号:100902,成都恒瑞制药有限公司;链脲霉素(Streptozotocin),批号:100712062, Sigma公司。葡萄糖试剂盒,批号:20100801;考马斯亮蓝试剂盒,批号:20100812;均购自南京建成生物工程研究所。小鼠 $A\beta_{40}$ ELISA试剂盒,批号:09/12/2010;

$A\beta_{42}$ ELISA试剂盒,批号:25/12/2010;BACE1 ELISA试剂盒,批号:15/03/2011;均购自R & D公司(上海)。胰岛素ELISA试剂盒(Kit Lot:1887794),购自MILLIPORE公司。

1.3 仪器

Morris水迷宫,上海吉量软件科技有限公司;Y迷宫,淮北正华实验仪器公司;16/18型紫外/可见分光光度计,上海美谱达仪器有限公司;RT-6000型酶标仪,Perkin Elmer仪器有限公司;TGL-16型台式低温冷冻离心机,湖南湘仪实验室开发有限公司;TP-114型Sartorius分析天平,北京多利斯天平有限公司。

1.4 方法

1.4.1 糖尿病小鼠模型建立及给药

取雄性ICR小鼠60只,体质量(22 ± 2)g,按体质量随机挑选10只作为正常对照组(control),其他小鼠禁食12h后尾静脉注射(iv)链脲霉素($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),72h后眼眶取血,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖。挑选血糖值 $>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的糖尿病小鼠随机分为3组,即糖尿病模型组(diabetic),罗格列酮 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组(RSG-3.2 mg),罗格列酮 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组(RSG-1.6 mg),每组12只,分别给予相应剂量的罗格列酮。另选同批小鼠为模型组(diabetic),正常组和模型组分别给予等体积的溶剂,每天给药一次,连续灌胃(ig)给药6周。

1.4.2 Morris水迷宫实验

给药5周后,d1,d2为可见平台训练,d3,d4,d5为隐藏平台训练,d6为空间搜索实验。水迷宫实验期间继续每天灌胃给药,于给药30min后进行实验。①可见平台训练:将插有旗子的水迷宫平台(旗子高于平台5cm)置于水迷宫第4象限,放入25℃左右水至没过平台5mm。每天从1,2,3,4四个象限(4个入水点)分别将小鼠面向池壁放入水中,使其自由游泳90s,90s内小鼠找到平台并上台停留10s后将其从平台上取下休息,计算机监测并记录小鼠从入水开始至爬上平台所需的时间(潜伏期)。若90s内动物未找到平台,则将小鼠引到平台,并停留30s,潜伏期记为90s。②隐藏平台训练:将未插有旗子的水迷宫平台置于水迷宫第4象限,放入

25 ℃左右水至没过平台 5 mm。训练方法同可见平台训练。③空间搜索实验:实验 d 6 撤除平台,任选一象限将各组小鼠依次从该象限面向池壁放入水中,使其自由游泳 90 s,记录小鼠在第 4 象限停留的时间占总时间的百分比(行为学测试过程中应保持光线柔和,房间安静,各参照物位置不变)。

1.4.3 Y 迷宫实验

Morris 水迷宫实验结束后 d 2 开始 Y 迷宫实验。实验分为 2 d, d 1 为训练阶段,首先将小鼠放入迷宫,适应环境 5 min,然后将小鼠放于某一臂作为起步区进行电击,其一次性逃至安全区为正确反应,否则为错误反应。每次测试间隔 30 s,依次重复,直至逃至安全区为止,连续训练 10 次。d 2 为保持阶段(不再适应环境 5 min),每只小鼠进行 10 次测试,记录正确反应次数。

1.4.4 空腹血糖和胰岛素水平测定

Y 迷宫实验结束后小鼠禁食 12 h,眼眶取血,3 000 rpm 离心 15 min 分离血清,分别按试剂盒说明书规定的方法测定空腹血糖和血清胰岛素水平。

1.4.5 小鼠脑组织海马和皮层区 $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ 及 BACE1 含量测定

将小鼠断头取脑,用预冷 NS 冲洗表面血液,分离海马和皮层,分别以重量/体积比 1:5 加入 4 ℃ NS,制成约 20% 的匀浆,3 500 r $mg \cdot min^{-1}$ 4 ℃ 离心 15 min,取上清液,用考马斯亮蓝定量蛋白,按 ELISA 试剂盒说明书规定的方法测定 $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ 和 BACE1 含量。

1.5 统计学方法

所有数据均用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 SPSS 11.5 软件进行分析,数据比较采用方差分析。

2 结果

2.1 罗格列酮对糖尿病小鼠行为学表现的影响

在 Morris 水迷宫可见平台训练中,各组小鼠的训练潜伏期相近 ($P>0.05$),说明各组小鼠对目标的识别能力和色觉均正常。在隐藏平台实验中,与模型组相比,正常对照组、罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组 d 5 的潜伏期显著缩短 ($P<0.05$),而罗格列酮 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组 d 2 的潜伏期差异无显著性 ($P>0.05$)。在空间探索实验中,与模型组相比,正常对照组、罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组小鼠在第 4 象限停留时间百分率显著增加 ($P<0.05$),而罗格列酮 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组差异无显著性 ($P>0.05$) (见 Fig. 1A, B, C, D)。在 Y 迷宫实验测试中,正常对照组、罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组小鼠测试 10 次中的正确反应次数比模型组显著增多 ($P<0.05$),但罗格列酮 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组小鼠正确反应次数与模型组差异无显

著性 ($P>0.05$) (见 Fig. 1E)。以上结果提示,糖尿病小鼠学习记忆能力显著下降,罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量可以改善链脲霉素诱导的糖尿病小鼠认知损害,但 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量未见明显的改善作用。

2.2 罗格列酮对糖尿病小鼠血糖和胰岛素水平的影响

连续给予罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 及 1.6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 6 周后,糖尿病小鼠血糖水平显著高于正常对照组小鼠 ($P<0.05$),血清胰岛素水平显著低于正常对照小鼠。给药组小鼠空腹血糖和胰岛素水平与糖尿病模型组小鼠相比差异无显著性 (见 Fig. 2A, B)。

2.3 罗格列酮对糖尿病小鼠脑海马和皮层区 $A\beta$ 含量的影响

ELISA 分析结果显示,模型组小鼠脑海马和皮层区 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}$ 水平显著高于正常对照组 ($P<0.05$),罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 剂量组小鼠脑组织海马区和皮层区 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}$ 含量显著低于模型组 ($P<0.05$) (见 Fig. 3A, B, C, D)。但罗格列酮 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组小鼠海马和皮层区 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}$ 水平与模型组相比无显著性差异。结果提示,罗格列酮 3.2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 剂量能显著降低糖尿病小鼠脑海马区和皮层区 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 水平。

2.4 罗格列酮对糖尿病小鼠脑海马区和皮层区 BACE1 含量的影响

ELISA 分析结果显示,糖尿病小鼠与正常对照小鼠相比,海马和皮层区 BACE1 含量显著升高 ($P<0.05$) 罗格列酮 3.2, 1.6 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组小鼠海马区和皮层区 BACE1 含量与模型组相比差异无显著性 (见 Fig. 4A, B)。结果提示,罗格列酮降低糖尿病小鼠脑内 $A\beta$ 可能与 β 分泌酶活性无关。

3 讨论

长期糖尿病可导致脑内蛋白非酶糖基化、脑血管损伤、脑内糖皮质激素和神经递质异常、Tau 蛋白异常、脑细胞凋亡以及氧化应激,从而引发脑功能紊乱^[8-10]。本研究采用选择性破坏胰岛 β 细胞的药物链脲霉素建立 1 型糖尿病小鼠模型,用 Morris 水迷宫和 Y 迷宫实验评价糖尿病小鼠认知功能,结果显示,链脲霉素诱导的糖尿病小鼠长期记忆和短期记忆均出现明显损害。进一步研究发现,与正常对照组相比,糖尿病小鼠脑内海马和皮层区 $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ 及 BACE1 含量显著升高,证实糖尿病小鼠脑内 β 分泌酶活性增强,继而 β 分泌酶裂解 β 淀粉样蛋白前体蛋白 (APP),使 $A\beta$ 生成增加,这一结果与 Guglielmotto 等在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型中获得的结果相一致^[11]。糖尿病动物脑内 $A\beta$ 特别是海马区 $A\beta_{42}$ 水平异常升高可破坏突触可塑性、引发神经元凋亡,是糖尿病认知功能障碍的重

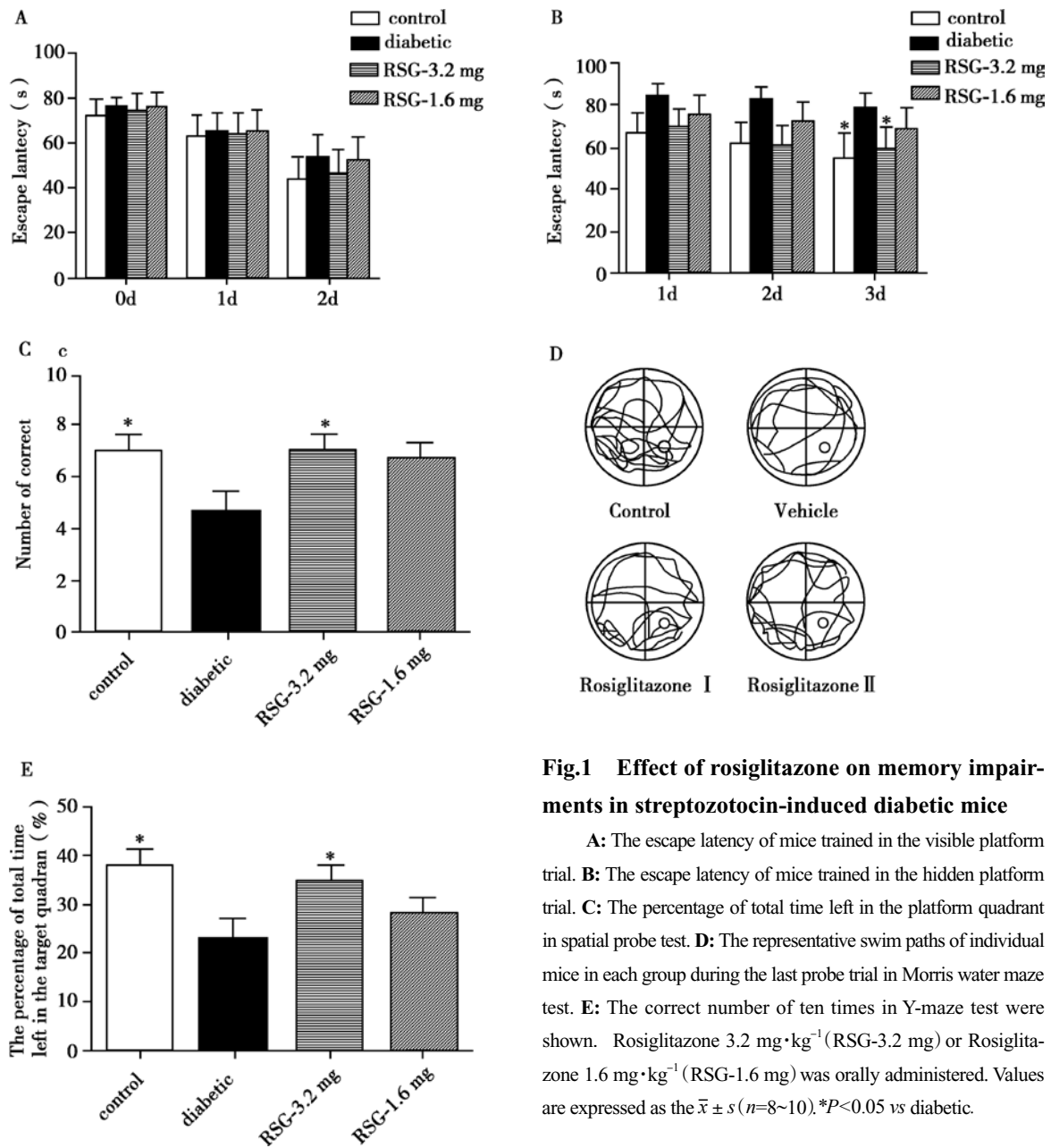


Fig.1 Effect of rosiglitazone on memory impairments in streptozotocin-induced diabetic mice

A: The escape latency of mice trained in the visible platform trial. **B:** The escape latency of mice trained in the hidden platform trial. **C:** The percentage of total time left in the platform quadrant in spatial probe test. **D:** The representative swim paths of individual mice in each group during the last probe trial in Morris water maze test. **E:** The correct number of ten times in Y-maze test were shown. Rosiglitazone $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (RSG-3.2 mg) or Rosiglitazone $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (RSG-1.6 mg) was orally administered. Values are expressed as the $\bar{x} \pm s$ ($n=8\sim 10$). $*P<0.05$ vs diabetic.

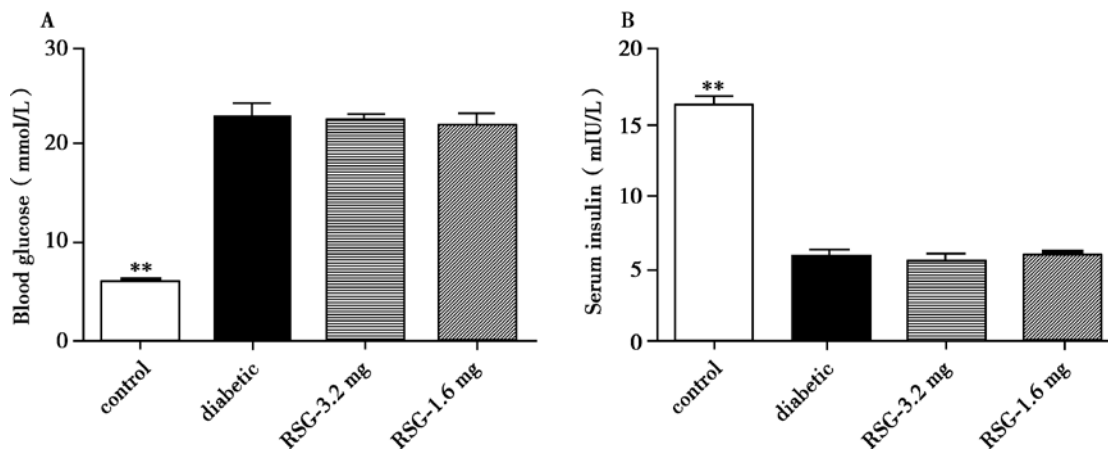


Fig. 2 Effect of rosiglitazone on blood glucose and serum insulin in streptozotocin-induced diabetic mice

A: The blood glucose levels. **B:** The serum insulin levels. Values are expressed as the $\bar{x} \pm s$ ($n=8\sim 10$). $**P<0.01$ vs diabetic.

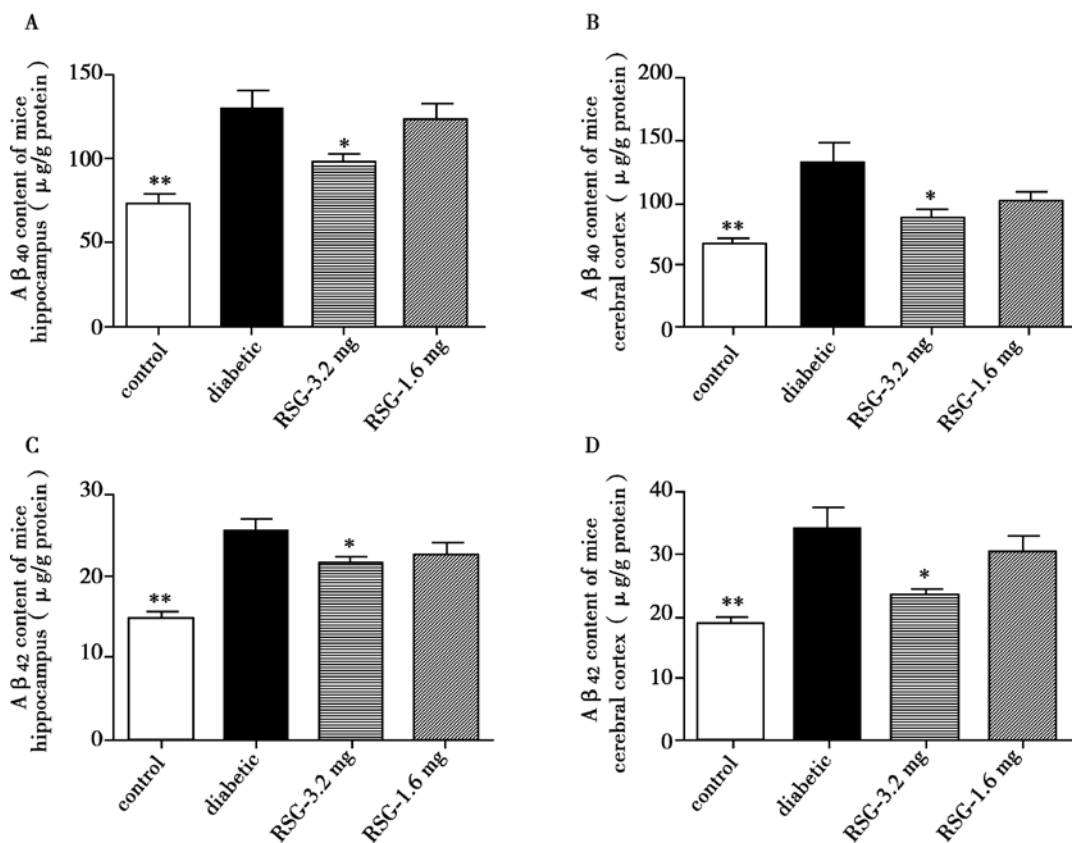


Fig. 3 Effect of rosiglitazone on levels of Aβ₄₀ and Aβ₄₂ of the hippocampus and cortex in streptozotocin-induced diabetic mice

A: Aβ₄₀ levels of hippocampus. B: Aβ₄₀ levels of cerebral cortex. C: Aβ₄₂ levels of hippocampus. D: Aβ₄₂ levels of cerebral cortex. Values are expressed as the $\bar{x} \pm s$ ($n=5-6$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs diabetic.

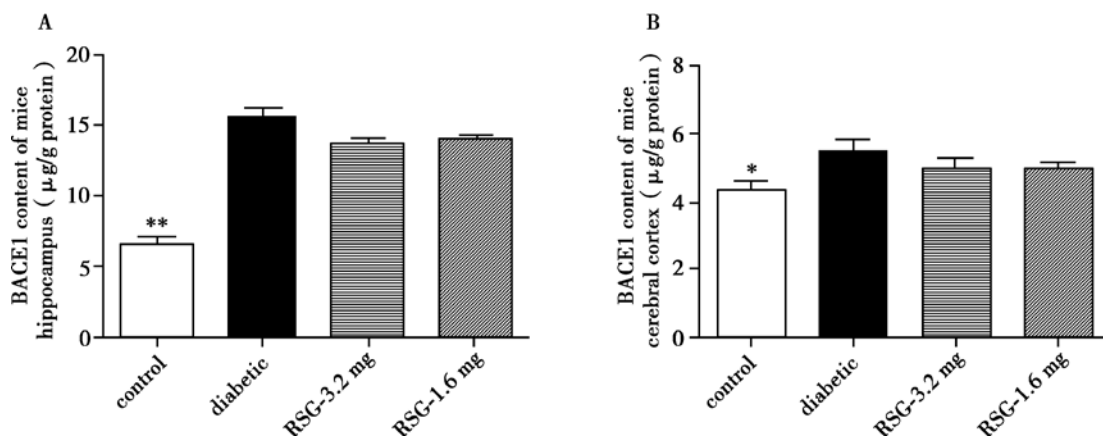


Fig. 4 Effect of rosiglitazone on BACE1 content of the hippocampus and cortex in streptozotocin-induced diabetic mice

A: BACE1 levels of hippocampus. B: BACE1 levels of cortex cerebral. Values are expressed as the $\bar{x} \pm s$ ($n=5-6$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs diabetic.

要原因之一^[12]。罗格列酮属于噻唑烷二酮类 PPAR γ 激动剂, 上世纪 90 年代被 FDA 批准上市治疗 2 型糖尿病。近 20 年来, 不断发现罗格列酮新的药理作用, 如抗炎、抗氧化、对心血管及神经系统的保护作用等, 在改善 AD 相关病理方面也一直备受关注, 特别是对 A β 代谢机制的调控^[13]。Asif R. 等的研究证明罗格列酮可以减轻高脂饲料喂养引起的大鼠记忆功能下降; Ward A. Pedersen 等观察了罗格列酮对 Tg2576 小鼠(一种 AD 模型小鼠)的作用, 证明罗格列酮可以降低前额皮层 A β_{42} 的水平, 改善 Tg2576 小鼠的记忆能力^[14-15]。在本研究中我们发现罗格列酮 3.2 mg \cdot kg⁻¹ 剂量对链脲霉素诱导的糖尿病小鼠血糖和胰岛素水平无显著影响, 但可以降低脑内 A β 水平, 改善糖尿病小鼠认知损害, 同时对糖尿病小鼠脑内的 BACE1 水平无影响。结果提示罗格列酮改善糖尿病小鼠认知损害不是通过降低血糖、升高胰岛素水平起作用, 并且根据 Glaxo Smith Kline 等的观察, 罗格列酮难以透过血脑屏障进入脑内, 故不能降低脑内 BACE1 水平。Moon JH 等最近研究表明, 罗格列酮可提高人脑微血管内皮细胞上低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low-density lipoprotein receptor related protein 1, LRP-1) 的表达而增加 A β 的摄取和向脑外的转运^[16]。

综上, 罗格列酮可能通过调节糖尿病小鼠血脑屏障上 A β 的摄取和转运而降低脑内 A β 水平从而改善认知功能。

参 考 文 献

- 1 van den Berg E, Kessels R.P, Kappelle L.J, *et al.* Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2006, 42 (11): 741-754.
- 2 Christopher T.Kodl, Elizabeth R.Seaquist. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29 (4): 494-511.
- 3 Rodney A.Velliquette, Tracy O'Connor, Robert Vassar. Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (47): 10874-10883.
- 4 Kamal A, Biessels GJ, Gispen WH, *et al.* Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats [J]. *Brain Res*, 2006, 1073-1074: 276-280.
- 5 Liu Liping, Hong Hao, Liao Jianming, *et al.* Upregulation of RAGE at the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Synapse*, 2009, 63 (8): 636-642.
- 6 Watson G, Stennis, Cholerton Brenna A, Reger Mark A, *et al.* Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13 (11): 950-958.
- 7 Risner ME, Saunders AM, Altman JF, *et al.* Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6 (4): 246-254.
- 8 Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, *et al.* Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood glucose levels [J]. *Eur J Pharm acol*, 2004, 490 (123): 159-168.
- 9 Alexis M Stranahan, Thiruma V Arumguam, Roy G Cutler, *et al.* Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11 (3): 309-317.
- 10 Huang Weichan, Juang Shiohwen, Liu I.Min, *et al.* Changes of superoxide dismutase gene expression and activity in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 275 (1): 25-28.
- 11 曲忠森, 赵永波, 刘文文, 等. 胰岛素降低糖尿病大鼠大脑皮层 β 淀粉样蛋白含量的可能机制 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39 (6): 392-395.
- 12 Han Weiping, Cai Li. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (15): 6557-6558.
- 13 Sakurai T. Targets of the peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist trials for the prevention of Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68 (1): 542-543.
- 14 Ward A Pedersen, Pamela J.McMillan, J.Jacob Kulstad, *et al.* Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice [J]. *Exp Neurol*, 2006, 199 (2): 265-273.
- 15 Asif R. Pathan, Anil Bhanudas Gaikwad, Bhoomi Viswanad, *et al.* Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 589 (1-3): 176-179.
- 16 Jae Hoon Moon, Hyung Jun Kim, Ae Hee Yang, *et al.* The effect of rosiglitazone on LRP1 expression and amyloid β uptake in human brain microvascular endothelial cells: a possible role of a low-dose thiazolidinedione for dementia treatment [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 1: 1-8 [Epub ahead of print].